Chemische Abbauprodukte von Appetitzüglern ringgeschlossener Struktur

Dissertation

zur

Erlangung des Grades eines Doktors

der Naturwissenschaften

der

Mathematisch-naturwissenschaftlichen Fakultät

der

Eberhard-Karls-Universität

zu Tübingen

vorgelegt von

Ingo Stierle

aus Neu-Isenburg

1969

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543901_0019

Chemische Abbauprodukte von Appetitzüglern ringgeschlossener Struktur

Dissertation

zur

Erlangung des Grades eines Doktors

der Naturwissenschaften

der

Mathematisch-naturwissenschaftlichen Fakultät

der

Eberhard-Karls-Universität

zu Tübingen

vorgelegt von

Ingo Stierle

aus Neu-Isenburg

1969

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Dekan: Professor Dr. A. Seilacher

1. Berichterstatter: Professor Dr. H. Auterhoff
2. Berichterstatter: Professor Dr. E. Graf

Tag der mündlichen Prüfung: 9.7.1969

FOTODRUCK PRÄZIS Barbara v. Spangenberg KG · Tübingen

Meinen Eltern

Die vorliegende Arbeit wurde im Oktober 1967
unter Anleitung von Herrn Professor Dr. H. AUTERHOFF
am Pharmazeutisch-chemischen Institut der
Universität Tübingen begonnen und im April 1969
abgeschlossen.

Meinem hochverehrten Lehrer,
Herrn Professor Dr. H. AUTERHOFF,
danke ich für die Anregungen und die Unterstützung
bei dieser Arbeit.

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

Seite

E i n l e i t u n g 1

P r o b l e m s t e l l u n g 6

T h e o r e t i s c h e r T e i l 7

I. Phosphorsäurespaltung des Aminorex 7
Nachweis der Spaltprodukte 7
Darstellung von Substanz V aus möglichen Zwischenprodukten 10
Nachweis von Phenylacetaldehyd als Zwischenprodukt 14
Aminorex-Umsetzung mit DNPH 17
Aminorex-Hydrolyse 21
Gewinnung der Substanzen III und V aus Phenyläthanolharnstoff 24
Aminorex-Umlagerung zu 2-Phenylnaphthalin 25
Strukturaufklärung von Substanz III . . . 28
Übersicht: Aminorex-Abbau 38

II. Aminorex-Veränderung in Lösungen 39

III. Phosphorsäureumsetzung des Pemolin 48

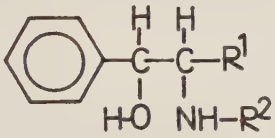
IV. Zusammenfassung 56

B e s c h r e i b u n g d e r V e r s u c h e 59

Rf-Werte-Tabelle 74
IR-Spektren-Übersicht 75
Tabelle der Massenspektren 76
IR-Spektren-Anhang 77

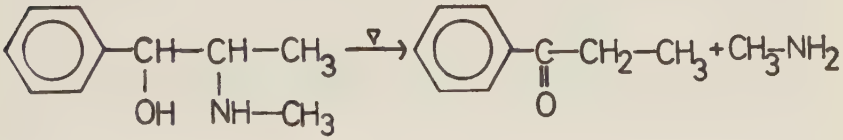
Einleitung

Verbindungen, die an benachbarten Kohlenstoffatomen in α-Stellung eine Hydroxy- und in ß-Stellung eine Aminogruppe besitzen, werden als 1,2-Hydramine bezeichnet.
Trägt außerdem das α-C-Atom einen aromatischen Kern, so kommt man zur Gruppe der substituierten Phenyläthanolamine:



$R^1 = R^2 = H$
(Phenyläthanolamin)
$R^1 = R^2 = CH_3$
(Ephedrin)

Beim trockenen Erhitzen werden 1,2-Hydramine in der Weise gespalten, daß eine Spaltung zwischen Kohlenstoff und Stickstoff eintritt und aus der Alkoholgruppe eine Ketogruppe entsteht:



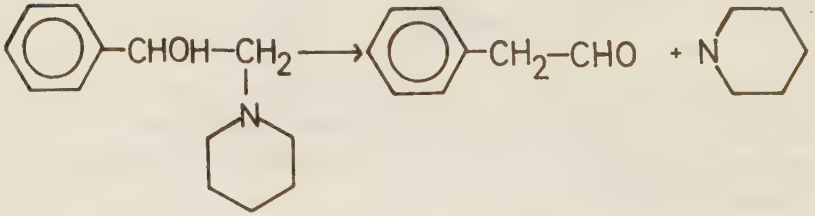
Ephedrin Propiophenon Methylamin

Diese Reaktion wurde erstmals von E.Schmidt[1] als "Ketonspaltung" beschrieben. Die Bezeichnung "Hydraminspaltung" geht auf P.Rabe[2] zurück. Sie besaß Bedeutung

---

1) E.Schmidt, Arch.Pharmaz. 246, 210 (1908), 247, 141 (1909), 249, 305 (1911), 252, 89 (1914), 253, 52 (1915)
2) P.Rabe und Mitarb., Liebigs Ann.Chem. 350, 180 (1906), 364, 330 (1909), 365, 353, 379 (1909), 377, 223 (1910), Ber.dtsch.chem.Ges. 81, 139 (1948)

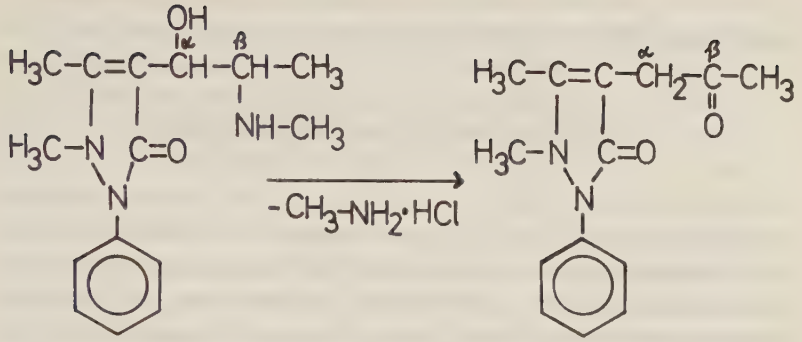
bei der Konstitutionsaufklärung verschiedener Alkaloide und ist besonders von P.Rabe und seinen Schülern untersucht worden.
In neuerer Zeit wurden Beobachtungen gemacht, die die Eindeutigkeit des Reaktionsverlaufes in Frage stellten, denn es wurden Spaltprodukte gefunden, bei denen die Ketogruppe nicht am hydroxyltragenden α-C-Atom entsteht, sondern in ß-Stellung.
So stellten F.Kröhnke und A.Schulze[3] fest, daß aus 1-Phenyl-2-piperidinoäthanol beim Kochen mit konzentrierter Phosphorsäure nicht Acetophenon sondern Phenylacetaldehyd entsteht. Sie bezeichneten diese Reaktion als "Hydraminspaltung 2ter Art":



K.Bodendorf und W.Ziegler[4] erhielten beim trockenen Erhitzen vom Antipyrin-Analogen des Ephedrins statt des erwarteten Antipyrylaethylketon das Acetonylantipyrin, also ebenfalls ein Spaltprodukt, bei dem das ß-C-Atom oxydiert wurde:

---

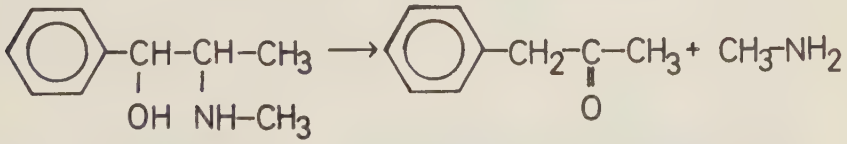
3) F.Kröhnke und A.Schulze, Ber.dtsch.chem.Ges. 75, 1154 (1942)
4) K.Bodendorf und W.Ziegler, Chem.Ber. 88, 1197 (1955)



Als schließlich K.Bodendorf und K.Dettke[5] bei genauer Nacharbeitung der von E.Schmidt beschriebenen Ketonspaltung nicht reines Propiophenon sondern ein Gemisch von Propiophenon und Phenylaceton erhielten, wurde offensichtlich, daß das thermische Erhitzen von 1,2-Hydraminen (= Hydraminspaltung 1ter Art) nicht chemisch einheitlich verläuft und schlecht reproduzierbar ist.

Im Gegensatz zur thermischen Spaltung der Hydramine führt die Phosphorsäurespaltung der Hydramine (= Hydraminspaltung 2ter Art) bei Ephedrin-Analogen stets zu ß-ständigen Carbonylverbindungen.

H.Auterhoff und H.J.Roth[6] bekamen z.B. aus Ephedrin beim Erhitzen mit konzentrierter Phosphorsäure als Carbonylverbindung nur Phenylaceton:



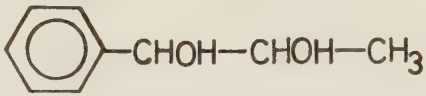
Ephedrin Phenylaceton Methylamin

---

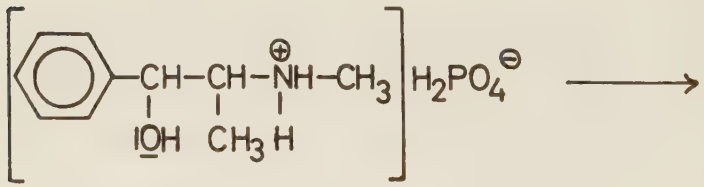
5) K.Bodendorf und K.Dettke, Chem.Ber. 89, 114 (1956)

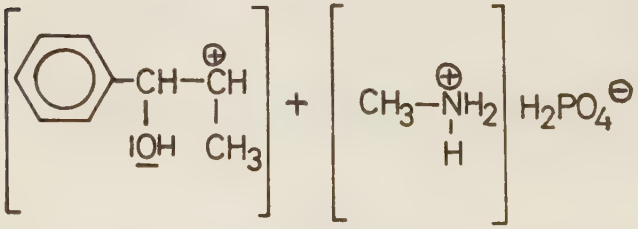
6) H.Auterhoff und H.J.Roth, Arch.Pharmaz. 289, 470 (1956)
Angew.Chem. 67, 426 (1955)

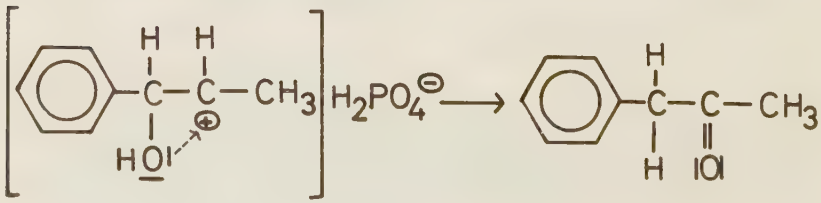
Als Neben- und vermutliches Zwischenprodukt wurde dabei noch Phenylpropylenglykol isoliert:



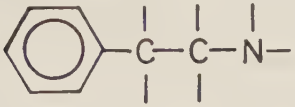
Nach K.Bodendorf und W.Ziegler besteht die erste Stufe der Hydraminspaltung 2ter Art in der Abspaltung der Aminkomponente. Bei der entstehenden Zwischenform findet eine Ladungsverschiebung unter gleichzeitiger Wanderung des Sauerstoffs zum ß-C-Atom statt, so daß eine Stabilisierung als Keton an diesem C-Atom erfolgen kann:

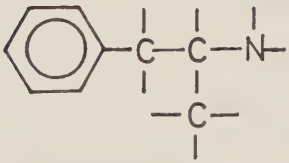






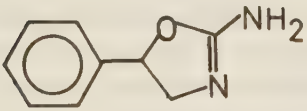
H.Auterhoff und H.J.Roth untersuchten weiterhin den Grad der Spaltbarkeit bei verschiedenen Ephedrinderivaten. Sie kamen dabei zu folgenden Ergebnissen: p-Hydroxyverbindungen sind am leichtesten zu spalten, während die Art der Substitution am Stickstoff für die Phosphorsäurespaltung von geringer Bedeutung ist. Eine Ausnahme bildet das Apophedrin, das als unsubstituiertes Amin besonders reaktionsfähig ist. Ist dagegen die Hydroxylgruppe ätherartig zu einem Morpholinring verbunden wie z.B. im Phenmetrazin, so findet unter gleichen Versuchsbedingungen mit konzentrierter Phosphorsäure keine Spaltung statt. Desgleichen sind auch die China-Alkaloide mit H_3PO_4 nicht spaltbar. Eine maximale Spaltung ist bei diesen aber mit verdünnter Essigsäure zu erreichen. Mit konzentrierter Phosphorsäure entstehen also immer

aus  Verbindungen Aldehyde und

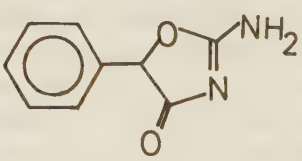
aus  Verbindungen Ketone.

P r o b l e m s t e l l u n g

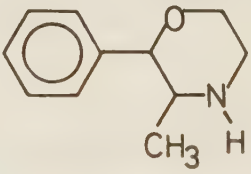
In der vorliegenden Arbeit sollte untersucht werden, ob bei den folgenden heterocyclischen Verbindungen, insbesondere den Oxazolinderivaten, durch Einwirkung von konzentrierter Phosphorsäure die Ätherbrücke aufgespalten wird, und die entstehenden Hydroxylverbindungen mit überschüssiger Säure die Hydraminspaltung geben:



Aminorex (I)
(Menocil^{R})



Pemolin (XI)
(Tradon^{R})



Phenmetrazin (XXI)
(Preludin^{R})

Beim Phenmetrazin ist die Hydroxylgruppe ätherartig zu einem 1,4-Oxazinring geschlossen und damit nach früheren Befunden stabil. Aminorex und Pemolin sind Oxazolinderivate, die nicht die Beständigkeit der Morpholinverbindung aufweisen dürften.
Aminorex besitzt eine ausgeprägte anorexigene Wirkung; allerdings wurde inzwischen Menocil^{R} vorsichtshalber aus dem Handel gezogen, da der Verdacht auf pulmonale Hypertension als Nebenwirkung geäußert wurde.
Beim ähnlich gebauten Pemolin soll dagegen der psychostimulierende Effekt überwiegen.

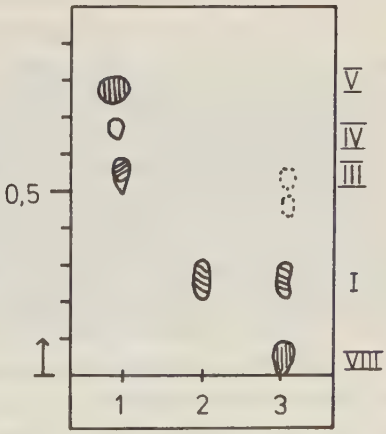
Theoretischer Teil

I. Phosphorsäurespaltung des Aminorex

Nachweis der Spaltprodukte

Sämtliche Versuche mit den Oxazolinverbindungen wurden unter Standardbedingungen ausgeführt.
Es wurde jeweils 1 Teil Aminorex-Base mit der 10fachen Menge konzentrierter Phosphorsäure (91-95%) 3 Stunden unter Rückfluß auf dem Wasserbad erhitzt.
Dabei färbte sich nach 1 Stunde die Flüssigkeitsschicht gelblich. Nach 3 Stunden blieb nach dem Erkalten des Reaktionsproduktes eine gelbe Kristallmasse zurück.
Der goldgelbe Kristallbrei wurde mit Wasser verdünnt, und mehrmals mit Chloroform die phosphorsaure Lösung extrahiert. Als Rückstand verblieb ein gelbgefärbtes Gemisch, das dünnschichtchromatographisch mit Fließmittel A untersucht wurde.

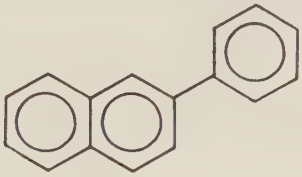
Abb.1: Schematisches DC der Aminorex-Spaltprodukte mit Fließmittel A und Kieselgel HF "Merck" als Adsorbens



1 = Phosphorsaurer Chloroformauszug 2 = Aminorex (I)
3 = Ammoniakalische Nachextraktion

Dem Chromatogramm kann man Folgendes entnehmen:
1. Durch die Extraktion im phosphorsauren Milieu mit Chloroform werden mehrere Reaktionsprodukte (III,IV,V) vom Ausgangsstoff Aminorex abgetrennt.
2. Schon aus der Größe der Flecke kann man ersehen, daß III und V als Hauptreaktionsprodukte entstanden sind. Während alle Flecke sich in der Jodkammer anfärben und auch im UV deutlich zu erkennen sind, gibt Fleck III als einziger neben Aminorex noch eine positive Reaktion beim Besprühen mit Dragendorff-Reagens.
Um eventuell entstandene basische Stoffe nachweisen zu können, wurde die phosphorsaure Lösung mit konzentriertem Ammoniak alkalisiert und mehrmals mit Chloroform ausgezogen. Neben dem nicht umgesetzten Ausgangsstoff (I) sind auf dem Dünnschichtchromatogramm noch 3 weitere Flecke zu erkennen, von denen VIII mengenmäßig der größte ist.
Die Isolierung des Spaltproduktes V aus dem Chloroform-Rückstand erfolgte mit Hilfe einer Kieselgelsäule chromatographisch. Mit unpolaren Fließmitteln, insbesondere n-Hexan wurde nur Substanz V im Eluat gefunden, während III und IV auf der Säule verblieben.
Da V mit Dragendorff-Reagens keine Reaktion zeigte, lag die Vermutung nahe, daß es sich um einen stickstofffreien Stoff handeln könnte. Dies wurde durch die Elementaranalyse bestätigt, ebenso, daß die Substanz nur aus C und H bestand. Auf Grund der Molekulargewichtsbestimmungen resultierte folgende Summenformel: $C_{16}H_{12}$.
Aus dem mengenmäßigen Verhältnis von Kohlenstoff- zu Wasserstoffatomen läßt sich folgern, daß ein Aromat vorliegen muß, bei dem mindestens 2 Benzolringe vorhanden sind. Darüber hinaus müßten in diesem Falle die restlichen C-Atome durch konjugierte Doppelbindungen verknüpft sein. Das Kernresonanzspektrum zeigte aber nur Signale von Benzol-Protonen an. 16 C-Atome können nur dann zu einem vollkommenen, aromatischen System verbunden werden, wenn 2 Benzolkerne zum Naphthalingerüst $C_{10}H_8$ kondensiert sind. Bei $C_{16}H_{12}$ muß es sich daher um ein Phenylderivat des

Naphthalins handeln.
In Frage kommen 1-Phenylnaphthalin und 2-Phenylnaphthalin. Das erstere scheidet auf Grund der physikalischen Daten aus: 1-Phenylnaphthalin ist ein zähes Öl mit dem Siedepunkt 190° (12 Torr). Auch die UV-Maxima von 226 nm und 288 nm schließen eine Identität mit V aus.
Dagegen zeigt V Übereinstimmung mit 2-Phenylnaphthalin sowohl in Bezug auf die UV-Maxima [249 nm (log ε = 4,6), 286 nm (log ε = 3,8)] als auch bezüglich des Schmelzpunktes, der Elementaranalyse, des IR- und NMR-Spektrums.



Schmp. 101°

2-Phenylnaphthalin (V)

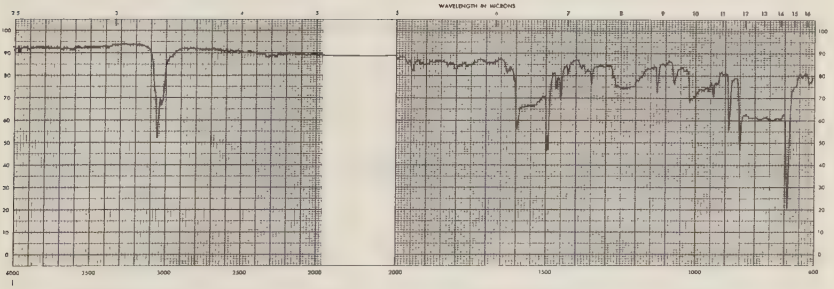


Abb.2: IR-Spektrum (CCl_4) von Substanz V

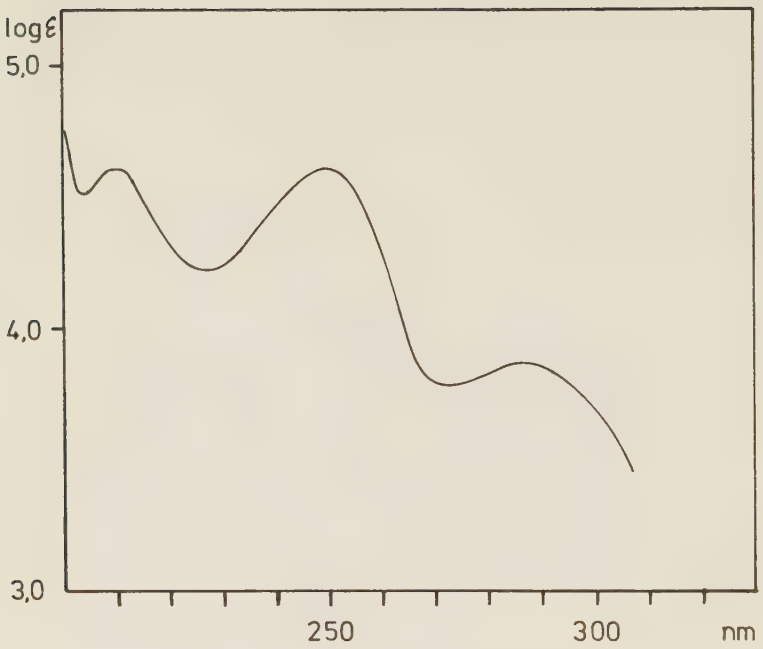
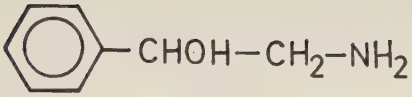
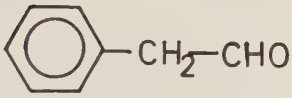


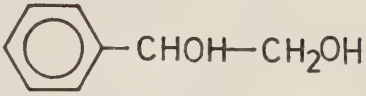
Abb.3: UV-Spektrum (Methanol) von Substanz V

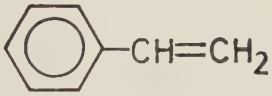
Darstellung von Substanz V aus möglichen Zwischenprodukten

Als Endprodukt entsteht bei der Aminorex-Spaltung mit Phosphorsäure 2-Phenylnaphthalin. Damit diese Verbindung entstehen kann, muß der Oxazolinring so aufgespalten werden, daß reaktive Zwischenprodukte des Typus $C_6H_5-\dot{C}-\dot{C}-$ entstehen, die dann zu 2-Phenylnaphthalin derart dimerisieren, daß ein neuer aromatischer Ring entsteht. Als reaktive Zwischenprodukte sind denkbar:

Phenyläthanolamin 

Phenylacetaldehyd 

Phenylglykol 

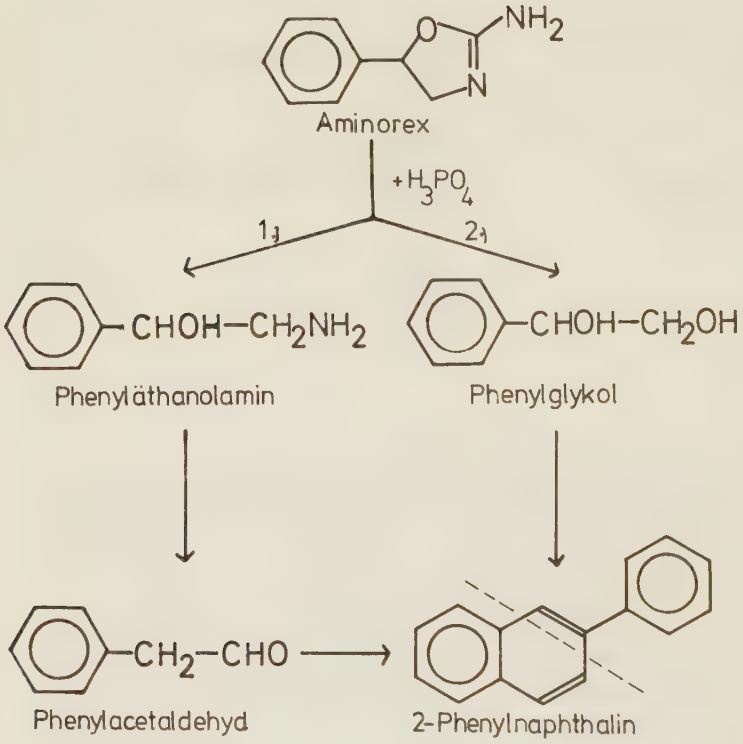
Styrol 

Th.Zincke und A.Breuer[7] gelang die Darstellung von 2-Phenylnaphthalin durch Kochen von Phenylglykol mit verdünnter Schwefelsäure. Sollte dagegen als Zwischenprodukt Phenyläthanolamin entstehen, so müßte bei den Bedingungen der Phosphorsäurespaltung nach den Untersuchungen von H.Auterhoff und H.J.Roth quantitativ Phenylacetaldehyd resultieren. Aus Phenylacetaldehyd wiederum bildet sich nach K.Auwers und G.Keil[8] 2-Phenylnaphthalin, wenn man den Aldehyd mit Säuren kocht.

---

7) Th.Zincke und A.Breuer, Liebigs Ann.Chem. 216, 303 (1882)
8) K.Auwers und G.Keil, Ber.dtsch.chem.Ges. 36, 3910 (1903)

2-Phenylnaphthalin kann also aus Aminorex auf 2 verschiedenen Wegen entstehen:



Es wurde versucht, 2-Phenylnaphthalin unter den Bedingungen der Phosphorsäurespaltung aus Phenyläthanolamin zu synthetisieren. Zu diesem Zweck wurde Phenyläthanolamin mit konzentrierter Phosphorsäure einige Stunden erwärmt. Nach kurzer Zeit färbte sich die Lösung gelblich und ein süßlicher, aromatischer Geruch trat auf. Die dünnschichtchromatographische Untersuchung (siehe Abb.4) ergab, daß sich aus Phenyläthanolamin wie erwartet Phenylacetaldehyd gebildet hatte, der dann zu 2-Phenylnaphthalin

dimerisierte.

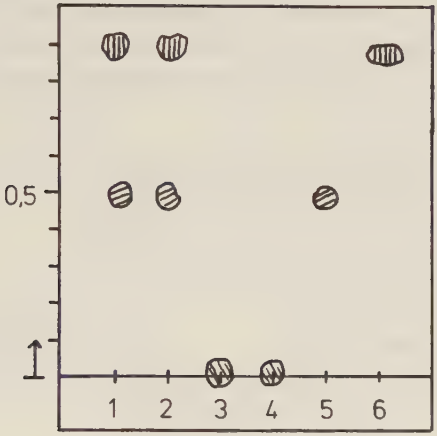


Abb.4: Schematisches DC der Umsetzung von Phenyläthanolamin mit H_3PO_4 mit Benzol als Fließmittel und Kieselgel HF "Merck" als Adsorbens

1 = Reaktionsprodukt 15 Min.
2 = Saurer Chloroformauszug
3 = Ammoniak. "
4 = Phenyläthanolamin
5 = Phenylacetaldehyd
6 = 2-Phenylnaphthalin (V)

In gleicher Weise wurde aus Phenylglykol mit Phosphorsäure 2-Phenylnaphthalin dargestellt. In quantitativer Ausbeute konnte das Endprodukt dünnschichtchromatographisch identifiziert werden (siehe Abb.5).

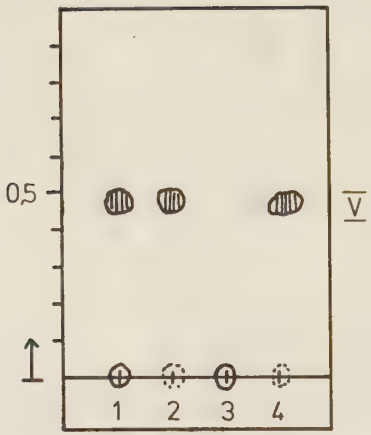


Abb.5: Schematisches DC der Umsetzung von Phenylglykol mit H_3PO_4 mit n-Hexan als Fließmittel und Kieselgel HF "Merck" als Adsorbens

1 = Gesamtes Reaktionsprodukt
2 = Saurer Chloroformextrakt
3 = Phenylglykol
4 = 2-Phenylnaphthalin (V)

Nachweis von Phenylacetaldehyd als Zwischenprodukt

Da sowohl aus Phenyläthanolamin als auch aus Phenylglykol mit Phosphorsäure 2-Phenylnaphthalin entstehen kann, wurde versucht, ein evtl. entstandenes Zwischenprodukt durch Chromatographie zu identifizieren. Da die vermuteten Zwischenprodukte im weiteren Verlauf der Reaktion verbraucht werden, wurde die Spaltung alle 5 Minuten unterbrochen und eine Probe entnommen. Die einzelnen Fraktionen wurden zunächst mehrmals mit Chloroform

extrahiert und nach Alkalisierung mit konzentriertem Ammoniak erneut mit Chloroform ausgeschüttelt. Untersucht wurden sowohl die sauren und alkalischen Chloroform-extrakte als auch das gesamte Reaktionsprodukt mit Hilfe der Dünnschichtchromatographie.

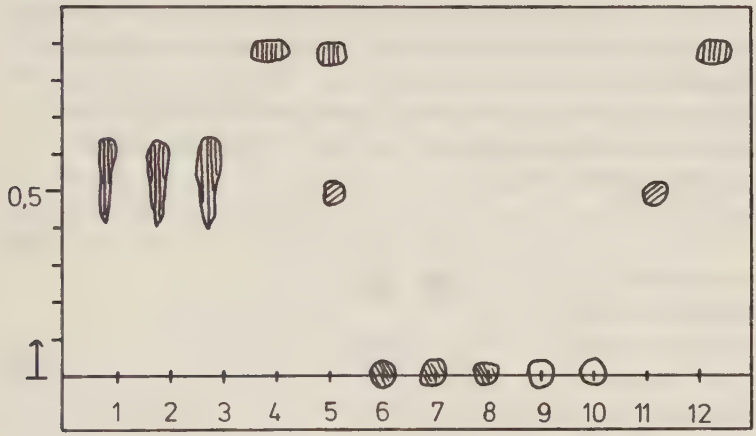


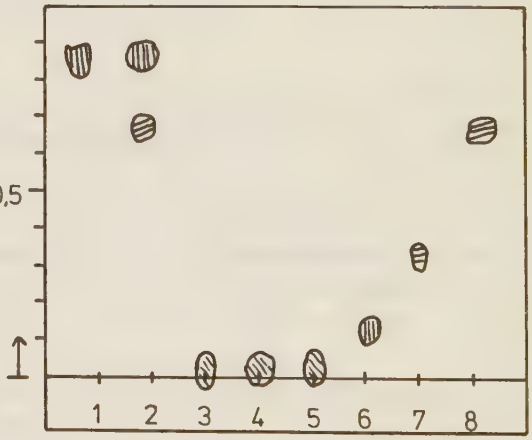
Abb.6: Schematisches DC vom zeitlichen Verlauf der Aminorex-Spaltung mit Chloroform als Fließmittel und Kieselgel HF "Merck" als Adsorbens

1 = Reaktionsprodukt 5 Min. 7 = Ammoniak.$CHCl_3$-Extr.10 Min.
2 = " 10 Min. 8 = Aminorex
3 = " 180 Min. 9 = Phenyläthanolamin
4 = Saurer $CHCl_3$-Extr. 5 Min. 10 = Phenylglykol
5 = " " 10 Min. 11 = Phenylacetaldehyd
6 = Ammoniak. " 5 Min. 12 = 2-Phenylnaphthalin (V)

Aus Abbildung 6 kann man ersehen, daß sich nach 10 Minuten Phenylacetaldehyd aus Aminorex gebildet hatte. Der Aldehyd war in der sauren Chloroformphase mit 2,4-Dinitrophenyl-hydrazin (DNPH) als Detektionsmittel nachweisbar. Die Reaktion kann empfindlicher gestaltet werden , wenn nach

dem Besprühen mit DNPH die Platte in die Jodkammer gestellt wird. Das Chromatogramm läßt weiterhin erkennen, daß V schon nach 5 Minuten entstanden war. Phenylacetaldehyd wurde zusammen mit V durch Chloroformextraktion aus dem Reaktionsgemisch abgetrennt. Die ammoniakalische Nachextraktion mit Chloroform wurde auf Anwesenheit von Phenyläthanolamin geprüft. Doch die untersuchten Fraktionen nach 5 und 10 Minuten gaben keinen Hinweis auf das Vorhandensein von Phenyläthanolamin als Vorstufe zu Phenylacetaldehyd.
Auch Phenylglykol konnte erwartungsgemäß nicht nachgewiesen werden (siehe Abb.7), da ja die Spaltung über Phenylacetaldehyd verläuft.

Abb.7:
Schematisches DC vom zeitlichen Verlauf der Aminorex-Spaltung mit Fließmittel B und Kieselgel HF "Merck" als Adsorbens

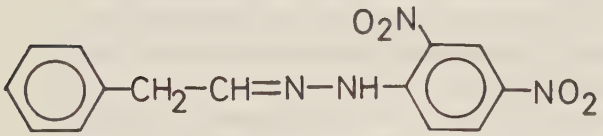


1 = Saurer $CHCl_3$-Extr. 5 Min. 5 = Aminorex
2 = " " 10 Min. 6 = Phenyläthanolamin
3 = Ammoniak. " 5 Min. 7 = Phenylglykol
4 = " " 10 Min. 8 = Phenylacetaldehyd

Phenylacetaldehyd, der sich durch einen süßlichen, hyazinthenähnlichen Geruch auszeichnet, konnte also nach 10-minütigem Erwärmen von Aminorex mit Phosphorsäure dünnschichtchromatographisch identifiziert werden.

Aminorex-Umsetzung mit 2,4-Dinitrophenylhydrazin

Um das Zwischenprodukt Phenylacetaldehyd als Substanz zu erfassen, wurden Überlegungen angestellt, welches Aldehyd-Abfangreagens unter den Bedingungen der Phosphorsäurespaltung dem Reaktionsgemisch von Anfang an zugegeben werden könnte, damit der entstehende Aldehyd sich sofort mit überschüssigem Reagens umsetzen kann. Im stark sauren Medium bietet sich 2,4-Dinitrophenylhydrazin als Reagens an. Nach 20-minütigem Erhitzen mit Phosphorsäure bildete sich in 25%-iger Ausbeute ein orangerotes Produkt (IX), dessen Schmelzpunkt sich deutlich vom 2,4-Dinitrophenylhydrazon des Phenylacetaldehyds als auch von DNPH unterschied.

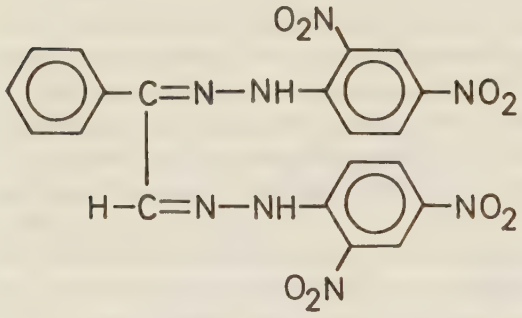


Schmp. 121°

2,4-Dinitrophenylhydrazon des Phenylacetaldehyds

Demnach mußte sich DNPH mit einem anderen Stoff umgesetzt haben. Außerdem konnte sich dünnschichtchromatographisch nachweisen lassen, daß bei Zugabe von DNPH die Bildung von V aus Aminorex verhindert werden konnte.
Die Elementaranalyse ergab die Summenformel $C_{20}H_{14}N_8O_8$ für Substanz IX.

Es muß sich danach um die folgende osazonähnliche Struktur handeln:



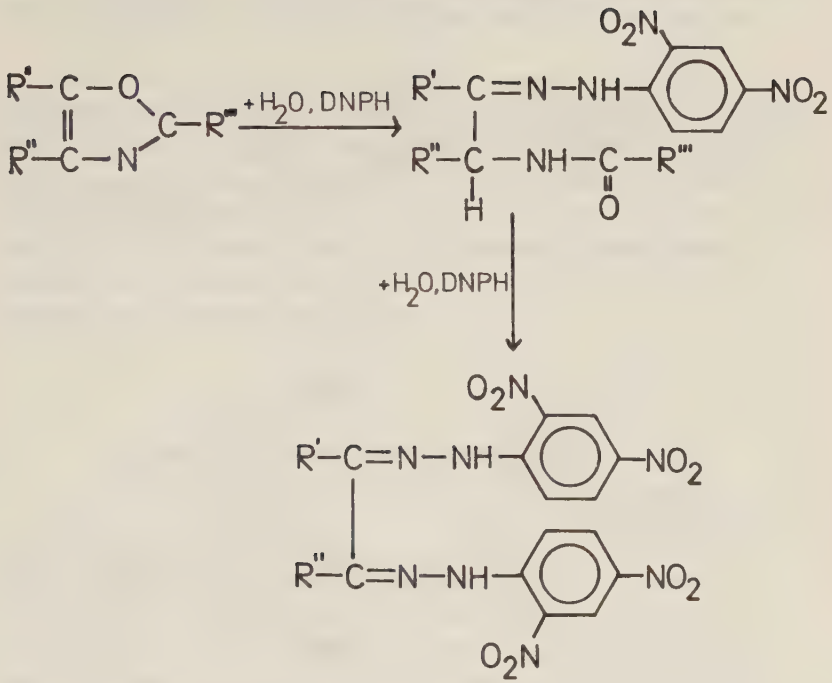
Schmp. 295-300°

Phenylglyoxal-bis(2,4-dinitrophenylhydrazon) (IX)

Dies konnte durch Vergleich der IR- und NMR-Spektren mit einem aus Phenylglyoxal hergestellten Vergleichspräparat bewiesen werden. Auch die Schmelzpunkte von 295-300° waren identisch.
Da bei der Aminorex-Spaltung mit Phosphorsäure keine Zwischenprodukte mit Phenylglyoxal- bzw.ω-Hydroxyacetophenonstruktur, die sich zum Phenylglyoxalosazon von DNPH umsetzen könnten, zu erwarten sind, muß der Ausgangsstoff Aminorex direkt mit DNPH reagiert haben, bevor es zur Bildung von reaktiven Zwischenprodukten kommen konnte. In Modellversuchen konnte gezeigt werden, daß weder Phenyläthanolamin noch Phenylglykol mit DNPH unter analogen Bedingungen zu Substanz IX reagierten.
Vermutlich zeigt das Oxazolinderivat Aminorex mit DNPH eine analoge Reaktion wie die von H.Bredereck[9] untersuchten Oxazolderivate:

---

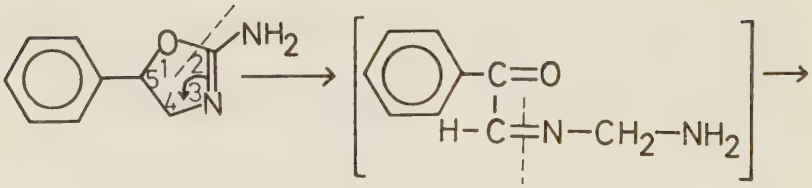
9) H.Bredereck, R.Gompper, F.Reich und V.Gotsmann, Chem.Ber. 93, 2010 (1960)

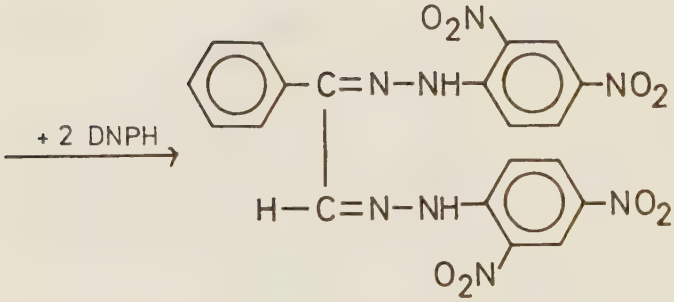


Es entstehen stets die DNPH-Osazone von Glyoxalderivaten. Aus 4-Phenyloxazol entsteht Phenylglyoxal-bis(2,4-dinitrophenylhydrazon) (IX). In ähnlicher Weise bildet sich aus 2-Amino-5-phenyloxazolin-(2) mit DNPH ebenfalls IX. Ob die Substitution durch die Phenylgruppe am C-4 oder C-5 erfolgt, ist von untergeordneter Bedeutung, da beide C-Atome im resultierenden Phenylglyoxalderivat vertreten sind.

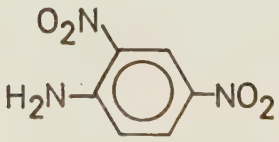
Bei der Reaktion von Aminorex mit DNPH muß auch eine Ringspaltung eintreten. Sie erfolgt wahrscheinlich zunächst zwischen O und C-2, damit sich eine reaktive Ketogruppe am C-5 bilden kann. Durch Mesomerisierung könnte dann die Doppelbindung so verschoben werden, daß am C-4 eine

potentielle Iminogruppe entsteht:





Die Umsetzung von Aminorex verläuft in diesem Falle nicht über Phenyläthanolharnstoff, da aus diesem mit DNPH keine Reaktion zum Osazon IX erfolgt.
Außerdem entstand bei der Umsetzung von Aminorex mit DNPH als Nebenprodukt noch 2,4-Dinitroanilin (X):



Schmp. 186°

2,4-Dinitroanilin (X)

Es handelt sich dabei um ein Zersetzungsprodukt von DNPH und weist statt der Hydrazingruppe eine Aminogruppe auf.

Das Abfangen von Phenylacetaldehyd direkt aus dem Spaltungsansatz war nicht moglich, da einmal Aminorex mit DNPH zum Osazon IX reagierte, zum zweiten eventuell entstehendes Phenylacetaldehyd-2,4-dinitrophenylhydrazon, das einen Schmelzpunkt von 121° aufweist, bei Wasserbadtemperaturen sofort unter Harzbildung zersetzt worden wäre, während das Phenylglyoxalosazon IX infolge seines hohen Schmelzpunktes unzersetzt blieb.

Aminorex-Hydrolyse

Phenylacetaldehyd entsteht aus Aminorex bei der Phosphorsäurespaltung schon nach wenigen Minuten. Die Vorstufe zum Aldehyd konnte während der Spaltungsreaktion mit H_3PO_4 nicht isoliert werden, da die Umwandlung von Aminorex über ein primär entstehendes Zwischenprodukt zum sekundär sich bildenden Phenylacetaldehyd zu schnell verläuft. Zur Ermittlung des primär entstehenden Produktes wurde Aminorex unter milderen Bedingungen gespalten: Die Lösung von Aminorex in Wasser wurde 10 Stunden gekocht. Anschliessend wurde mit Chloroform extrahiert. Mit Hilfe der Dünnschichtchromatographie wurde sowohl der Chloroform-Rückstand als auch nach dem Abdestillieren des Wassers der wäßrige Rückstand untersucht (siehe Abb.8).
In ähnlicher Weise wurde Aminorex schon von G.Poos[10] hydrolysiert. Die Bildung von Phenyläthanolharnstoff (VI)

---

10) G.Poos, J.Carson, J.Rosenau, A.Roszkowski, N.Kelley und J.Mc.Gowin, J.med.Chem. 6, 266 (1963)

und 5-Phenyloxazolidon-(2) (VII) aus Aminorex bei der wäßrigen Hydrolyse konnte bestätigt werden. Ebenso resultiert nach den Untersuchungen von G.Poos Phenyläthanolharnstoff, wenn Aminorex mit 0,1 n-HCl umgesetzt wird.

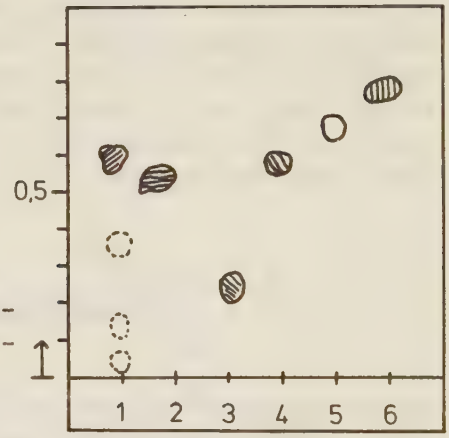
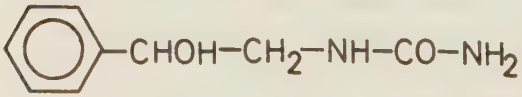


Abb.8: Schematisches DC der Aminorex-Hydrolyse mit Fließmittel A und Kieselgel HF "Merck" als Adsorbens

1 = Chloroform-Rückstand
2 = Wäßriger Rückstand
3 = Aminorex (I)
4 = Fleck III (siehe Abb.1)
5 = Fleck IV "
6 = 2-Phenylnaphthalin (V)

Substanz VI zeigte Übereinstimmung mit Phenyläthanolharnstoff sowohl in Bezug auf Elementaranalyse, IR-Spektrum als auch auf seinen Schmelzpunkt.



Schmp. 95°

Phenyläthanolharnstoff (VI)

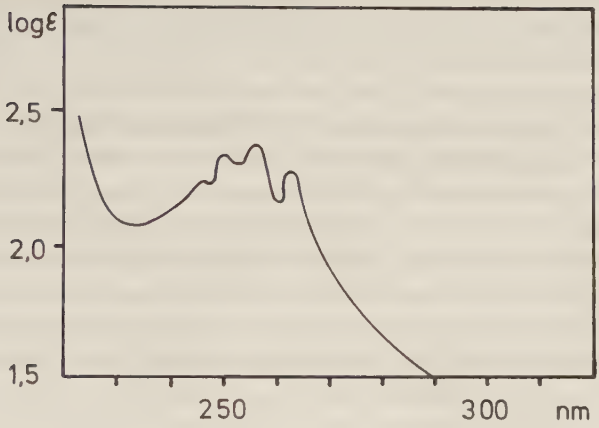
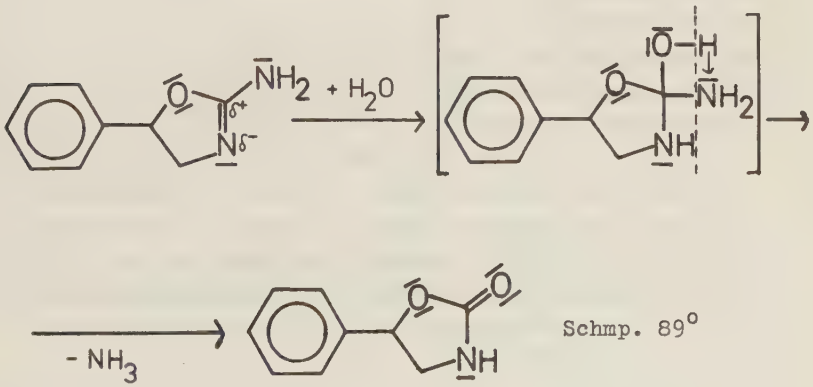


Abb.9: UV-Spektrum (Methanol) von Substanz VI

5-Phenyloxazolidon-(2) wurde nur in sehr geringer Ausbeute (3%) gebildet. Zudem verlief die Reaktion nicht einheitlich, wie aus dem Dünnschichtchromatogramm (siehe Abb.8) ersichtlich war.
Die Entstehung von VII aus Aminorex kann folgendermaßen formuliert werden:



5-Phenyloxazolidon-(2) (VII)

Gewinnung der Substanzen III und V aus Phenyläthanolharnstoff

Phenyläthanolharnstoff, das Endprodukt bei der wäßrigen Hydrolyse von Aminorex, wurde mit Phosphorsäure unter analogen Bedingungen wie Aminorex umgesetzt, um zu prüfen, ob eine weitere Reaktion zu Phenylacetaldehyd und 2-Phenylnaphthalin stattfindet. Zu diesem Zweck wurde Phenyläthanolharnstoff einige Stunden mit konzentrierter Phosphorsäure erwärmt. Nach wenigen Minuten war schon der süßliche Geruch von Phenylacetaldehyd wahrzunehmen. Das goldgelb gefärbte Reaktionsgemisch wurde dünnschichtchromatographisch untersucht (siehe Abb.10).

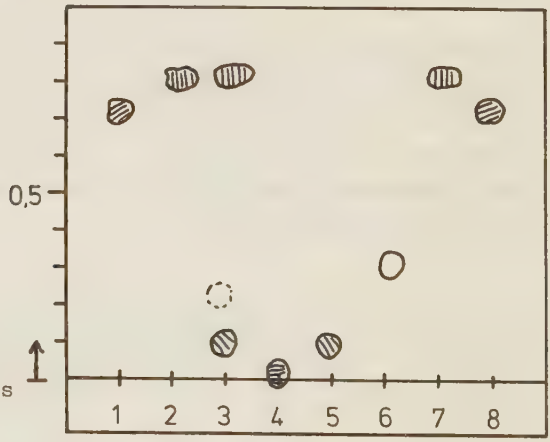


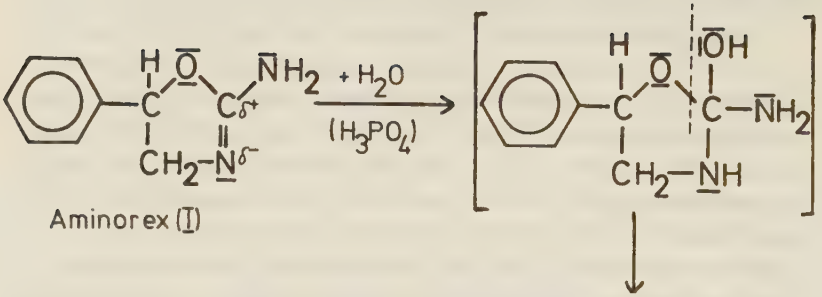
Abb.10:
Schematisches DC der Umsetzung von Phenyläthanolharnstoff mit H_3PO_4 mit Fließmittel B und Kieselgel HF "Merck" als Adsorbens

1 = Saurer $CHCl_3$-Auszug 2 Min. 5 = Fleck III (s. Abb.1)
2 = " " 4 Min. 6 = Fleck IV "
3 = " " 180 Min. 7 = 2-Phenylnaphthalin (V)
4 = Phenyläthanolharnstoff (VI) 8 = Phenylacetaldehyd

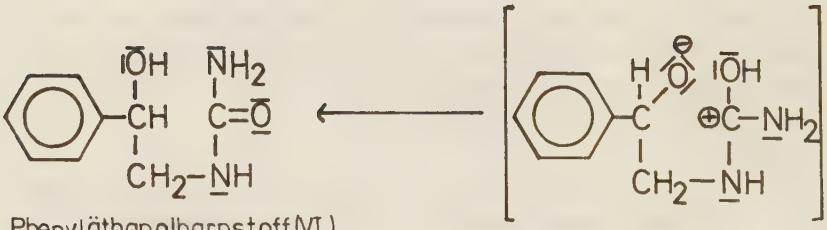
Aus dem Chromatogramm kann man zweierlei entnehmen:
1) Phenyläthanolharnstoff reagiert zu Phenylacetaldehyd weiter, der dann zu 2-Phenylnaphthalin dimerisiert.
2) Gleichzeitig bildet sich auch noch Substanz III.
Die Isolierung von III und V aus dem Chloroform-Rückstand erfolgte säulenchromatographisch (siehe Seite 8 und 28). Der Nachweis des Aldehyds erfolgte dünnschichtchromatographisch durch Besprühen mit DNPH, während III und V Übereinstimmung mit den Literaturangaben in Bezug auf Elementaranalyse, Schmelzpunkt und IR-Spektren zeigten.
Phenyläthanolharnstoff stellt demnach das primäre Zwischenprodukt dar, aus dem dann sekundär Phenylacetaldehyd entsteht.
Da außerdem noch Substanz III aus dem Harnstoffderivat gebildet wird, handelt es sich bei Phenyläthanolharnstoff um das zentrale Zwischenprodukt der Phosphorsäurespaltung des Aminorex.

Aminorex-Umlagerung zu 2-Phenylnaphthalin

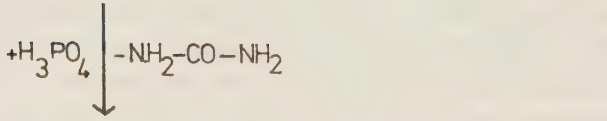
Zunächst wird Aminorex zu Phenyläthanolharnstoff hydrolysiert. Vermutlich findet zuerst Wasseranlagerung an die polarisierte Doppelbindung und anschließend Ringspaltung statt. Da keine Ammoniakentwicklung nachzuweisen war, liegt eine Abspaltung von Harnstoff nahe und es resultiert Phenylacetaldehyd. Hierbei findet eine Verschiebung der Hydroxylgruppe vom α-C-Atom zum ß-C-Atom statt. Aus der polarisierten Enolform von Phenylacetaldehyd könnte dann durch Dimerisierung 2-Phenylnaphthalin entstehen:



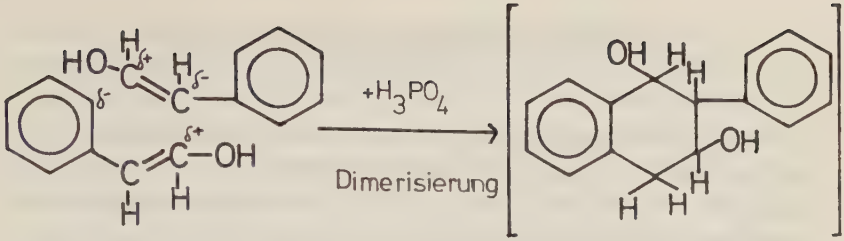
Aminorex (I)



Phenyläthanolharnstoff (VI)

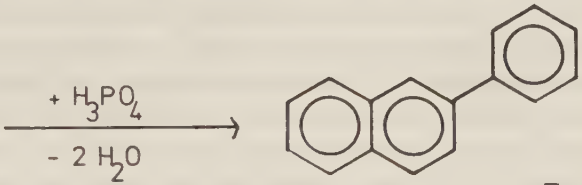


Phenylacetaldehyd



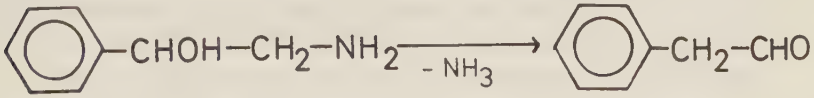
2× Phenylacetaldehyd
(polarisierte Enolform)

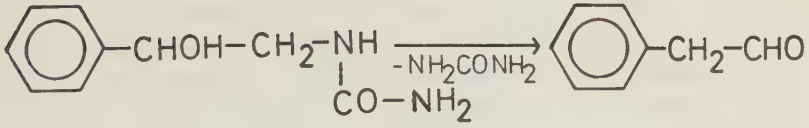
Dihydroxyphenyltetralin



2-Phenylnaphthalin (V)

Die Bildung von Phenylacetaldehyd aus Phenyläthanolharnstoff entspricht der Reaktion von Phenyläthanolamin zu Phenylacetaldehyd:





Bei beiden Umsetzungen erfolgt eine Wanderung der Hydroxylgruppe vom α-C-Atom zum ß-C-Atom, was eine Hydraminspaltung 2ter Art darstellt. Beim Abbau von Phenyläthanolharnstoff zu Phenylacetaldehyd handelt es sich um eine zur Hydraminspaltung 2ter Art analoge Reaktion, bei der eine 1-Hydroxy-2-harnstoffgruppierung wie das entsprechende 1,2-Hydramin abgebaut wird.

Strukturaufklärung von Substanz III

Wie aus dem Chromatogramm der Aminorex-Spaltprodukte ersichtlich ist, muß besonders noch Fleck III interessieren (siehe Abb.1, Seite 7). Er gibt die Dragendorff-Reaktion, enthält also Stickstoff. Andererseits kann die Substanz aus phosphorsaurem Milieu extrahiert werden, was auf eine nur geringe Basizität schließen läßt.
Substanz III wurde auf 2 verschiedene Methoden von den anderen Spaltprodukten abgetrennt. Zunächst wurde V wie oben beschrieben mit n-Hexan säulenchromatographisch entfernt. Auf der Kieselgelsäule verblieben III und IV. IV wurde mit Fließmittel B herauseluiert und schließlich III durch Zugabe von Aceton von der Säule heruntergelöst. Außerdem ließ sich III mit Hilfe der präparativen Dünnschichtchromatographie gewinnen. Die Abtrennung von IV erfolgte mit Fließmittel C (Essigester/Äthanol 96% 2:1). Aus den Kieselgelschichten wurde III durch Soxhletextraktion mit Aceton isoliert.

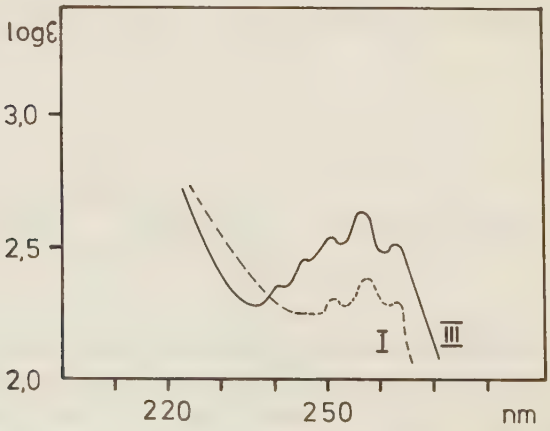


Abb.11: UV-Spektren (Methanol) von III und Aminorex (I)

Zur Molekulargewichtsbestimmung wurde das Massenspektrum herangezogen, da bei den osmometrischen Bestimmungen zweifelhafte Werte resultierten. Mit Hilfe der Elementaranalyse läßt sich die Summenformel $C_9H_{10}N_2O$ ableiten; es muß sich also um eine mit Aminorex isomere Verbindung handeln. Das UV-Spektrum (siehe Abb.11) zeigte ein Maximum bei 256 nm ($\log\varepsilon = 2{,}6$). Daraus kann man schließen, daß keine konjugierte Doppelbindung zum Benzolkern vorhanden ist, da diese log ε-Werte über 4 zur Folge hätte.
Zur weiteren Strukturaufklärung wurde das Kernresonanzspektrum[x)] herangezogen. Das isomere Oxazolin-(3)-derivat kann auf Grund des NMR-Spektrums ausgeschlossen werden, da keine Signale von olefinischen Protonen zu erkennen sind:

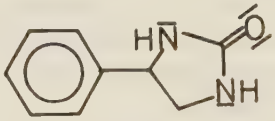
2-Amino-5-phenyloxazolin-(3)

Durch Vergleich mit dem Spektrum von Aminorex läßt sich mit Sicherheit entnehmen, daß bei Substanz III ebenfalls folgende Protonengruppierung vorliegen muß: $C_6H_5-\underset{|}{C}H-CH_2-$ (siehe Abb.12 und Abb.13).
Bei beiden Verbindungen liegt eine geminale Kopplung vor, was auf einen starren Ring (z.B. 5er Ring) hindeutet. Auf Grund der Integration erhält man 9 1/2 Protonen. Vermutlich liegt noch zur Hälfte ein Enolproton vor.
Da andererseits aus der Elementaranalyse hervorgeht, daß in dieser Verbindung noch 2 Stickstoff- und 1 Sauerstoffatom enthalten sind, ist nur eine heterocyclische Struktur denkbar, da bei ringoffener Anordnung mehr Protonen vorhanden sein müßten und außerdem auch keine olefinischen

---

x) Wir danken Herrn Dr.H.Ehrhardt für die Diskussion der Kernresonanzspektren.

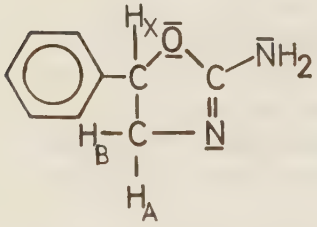
Protonen im NMR-Spektrum erscheinen, die evtl. eine ringoffene Struktur ermöglichen könnten.
In Frage kommt eine Imidazolidon-Verbindung, deren Schmelzpunkt auch Übereinstimmung mit den Literaturangaben zeigt:



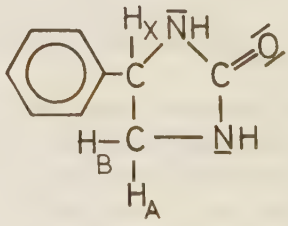
Schmp. 162°

4-Phenylimidazolidon-(2) (III)

Bei III als cyclischem Harnstoffderivat liegt auch die Vermutung nahe, daß das um 10% zu hohe Molekulargewicht bei den osmometrischen Bestimmungen durch C=Ö⁝→H-N-Assoziationskräfte benachbarter Moleküle verursacht wurde.



Aminorex



4-Phenylimidazolidon-(2)

Beim Kernresonanzspektrum von Aminorex (Lösungsmittel Chloroform) liegen die Signale der geminalen Protonen H_A [x)] bei τ = 5,87 ppm und H_B [x)] bei τ = 6,38 ppm. Dabei wurde für H_B eine chemische Verschiebung nach dem höheren Feld angenommen, da es dem Benzolkern benachbart ist. Das Signal von H_X liegt bei τ = 4,54 ppm, während die NH_2-Protonen bei τ = 4,68 ppm erscheinen. Die aromatischen Protonen weisen ein Signal bei τ = 2,68 ppm auf.

---

x) Eine umgekehrte Zuordnung ist nicht ausgeschlossen.

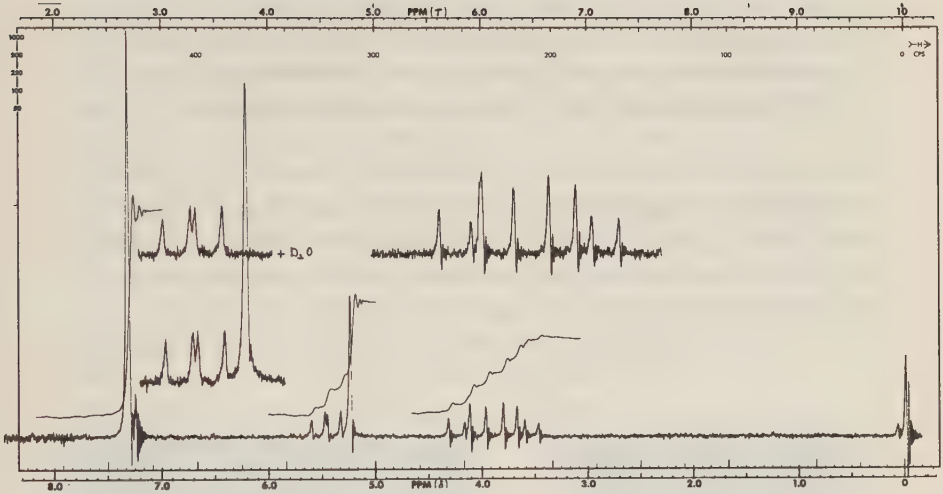


Abb.12: NMR-Spektrum (Chloroform) von Aminorex

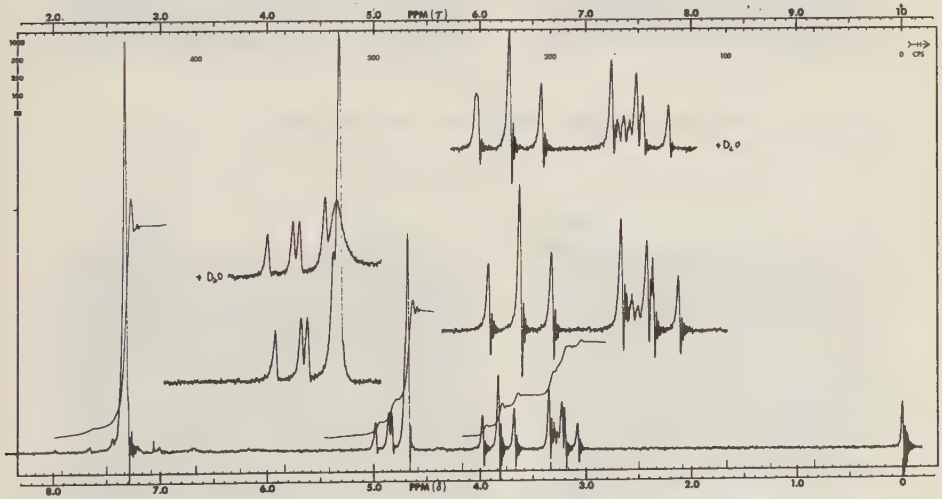


Abb.13: NMR-Spektrum (Methanol) von Substanz III

Die Kopplungskonstanten weisen folgende Werte auf:
J_{AX} = 9 Hz; J_{BX} = 7,5 Hz; J_{AB} = 12 Hz.
Ein Vergleich mit 4-Phenylimidazolidon-(2) ist nur qualitativ möglich, da als Lösungsmittel Methanol diente.
Bei III lassen sich die Signale wie folgt zuordnen:
$H_A = \tau$ = 6,17 ppm; $H_B = \tau$ = 6,78 ppm; $H_X = \tau$ = 5,15 ppm;
2 x NH = τ = 5,31 ppm; $C_6H_5 = \tau$ = 2,68 ppm.
Bei den Kopplungskonstanten fällt auf, daß die geminale Kopplung J_{AB} einmal kleiner ist als bei Aminorex und zum zweiten den gleichen Wert aufweist wie die vicinalen Kopplungen: $J_{AX} = J_{BX} = J_{AB}$ = 9 Hz.

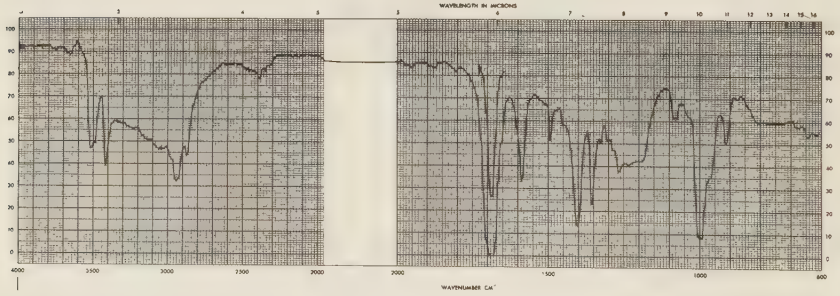


Abb.14: IR-Spektrum (Chloroform) von Aminorex

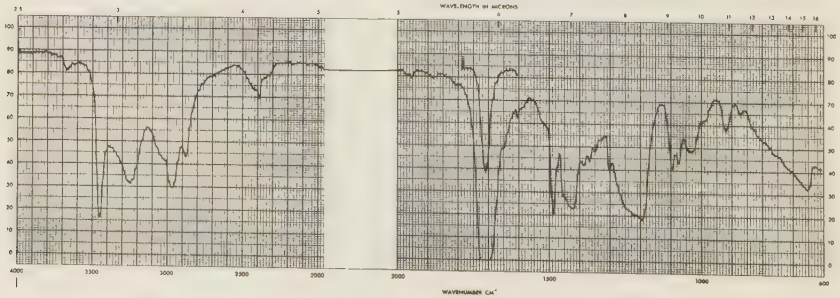
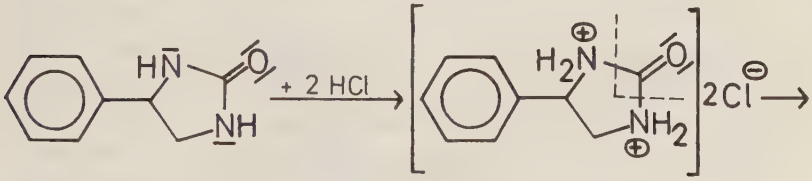
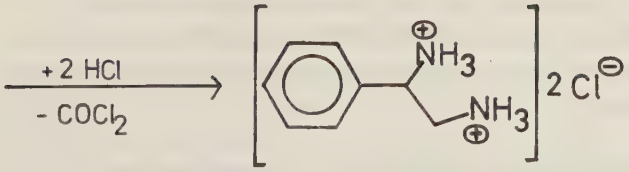


Abb.15: IR-Spektrum (Chloroform) von Substanz III

Das IR-Spektrum ist insofern schwierig zu deuten, da schon durch den Oxazolinring eine Bande bei 1685 cm^{-1} vorliegt (siehe Abb.14). Bei III findet sich eine breite Bande bei 1710 cm^{-1}. Eine Lactam- bzw. cyclische Harnstoffgruppierung wird dadurch nicht ausgeschlossen (siehe Abb.15).

Als abschließender Beweis für die Identität von III und 4-Phenylimidazolidon-(2) diente der Abbau zu Phenyläthylendiamin. Nach S.J.Kanewskaja[11] wurde III auf dem Wasserbad 2 Stunden mit Salzsäure erwärmt und anschliessend der Rückstand in Äthanol gelöst. Durch die Elementaranalyse konnte bestätigt werden, daß aus III Phenyläthylendiamindihydrochlorid entstanden war.
Beim Kochen mit konzentrierter Salzsäure wird III folgendermaßen abgebaut:



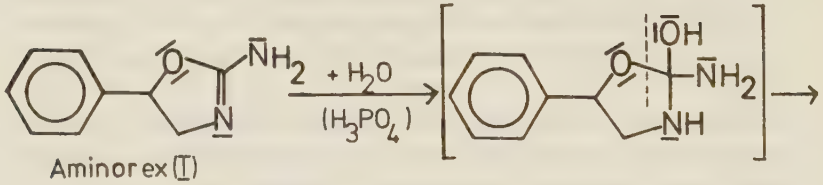


Phenyläthylendiamindihydrochlorid

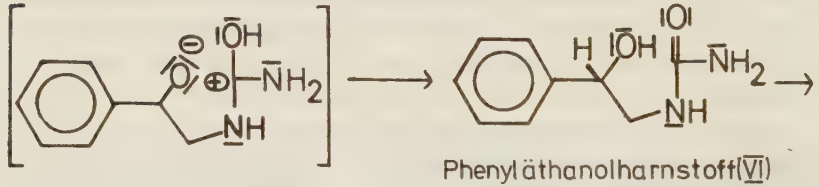
---

11) S.J.Kanewskaja, J.prakt.Chem. 132, 340 (1931)

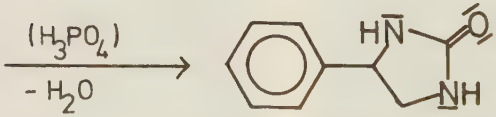
Die Bildung eines Imidazolidonderivates aus Aminorex kann man sich danach folgendermaßen vorstellen:



Aminorex (I)



Phenyläthanolharnstoff (VI)



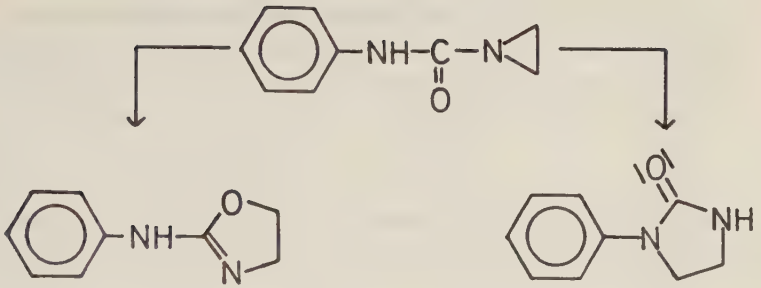
4-Phenylimidazolidon-(2) (III)

Es bildet sich zunächst wieder Phenyläthanolharnstoff, aus dem direkt mit H_3PO_4 unter Wasserabspaltung eine Cyclisierung erfolgt, so daß ein neuer heterocyclischer Ring resultiert.

Einen weiteren Zusammenhang zwischen Oxazolin- und Imidazolidonstrukturen fand Heine[12]: Aus Aziridin-N-carbonsäureanilid erhält man sowohl 1-Phenylimidazolidon-(2) als auch 2-Phenylaminooxazolin-(2):

---

12) H.W. Heine, J.Am.chem.Soc. 83, 2570 (1961)



Aminooxazolin-Derivat

Imidazolidon-Derivat

Außerdem wurde versucht, die Struktur der Nebenprodukte IV und VIII zu klären. Nach der säulenchromatographischen Isolierung von V wurde das Gemisch III/IV mit Hilfe von Fließmittel B aufgetrennt. Die Mischfraktionen von III und IV wurden anschließend durch präparative Dünnschichtchromatographie (Fließmittel C) getrennt. Aus den Kieselgelschichten wurde IV durch Soxhletextraktion mit Chloroform isoliert. Elementaranalysen und Molekulargewichtsbestimmungen ergaben keine einheitlichen Werte, so daß eine Summenformel nicht aufgestellt werden konnte.

Substanz IV ist ein im UV-Licht sehr gut sichtbarer Stoff mit hohem log ε-Wert. Auffallend ist weiterhin die Ähnlichkeit der UV-Spektren von IV und 2-Phenylnaphthalin (V). Für die Berechnung der log ε-Werte wurde für IV ein Molekulargewicht von 366 zu Grunde gelegt (siehe Abb.16). Möglicherweise handelt es sich um ein Addukt bzw. Kondensationsprodukt von 2-Phenylnaphthalin mit einem stickstoffhaltigen Stoff. In Frage kommen als N-Komponente Aminorex, Phenyläthanolharnstoff und 4-Phenylimidazolidon-(2). Das Massenspektrum (siehe Übersicht Seite 76) läßt zwar keinen eindeutigen Molekülpeak erkennen, gibt aber Hinweise auf Partialstrukturelemente von IV: Die Fragmente m/e = 77 und m/e = 91 deuten auf C_6H_5-CH_2- . Der hohe

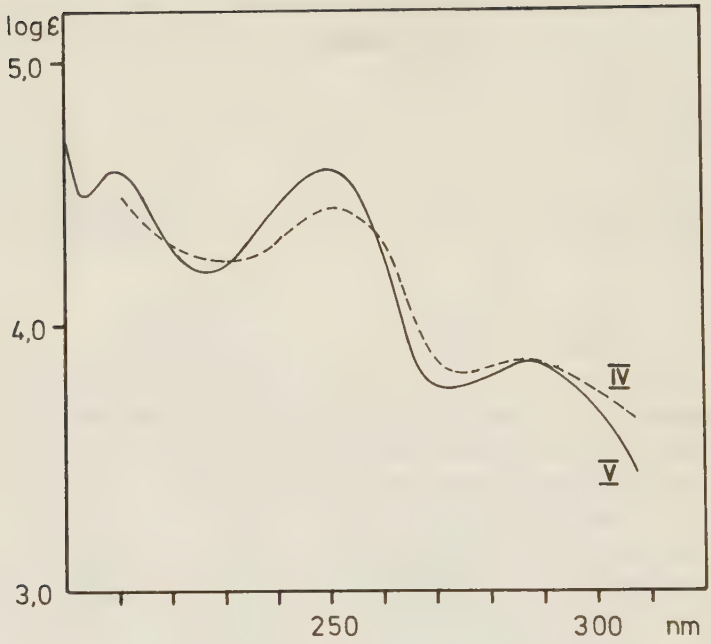
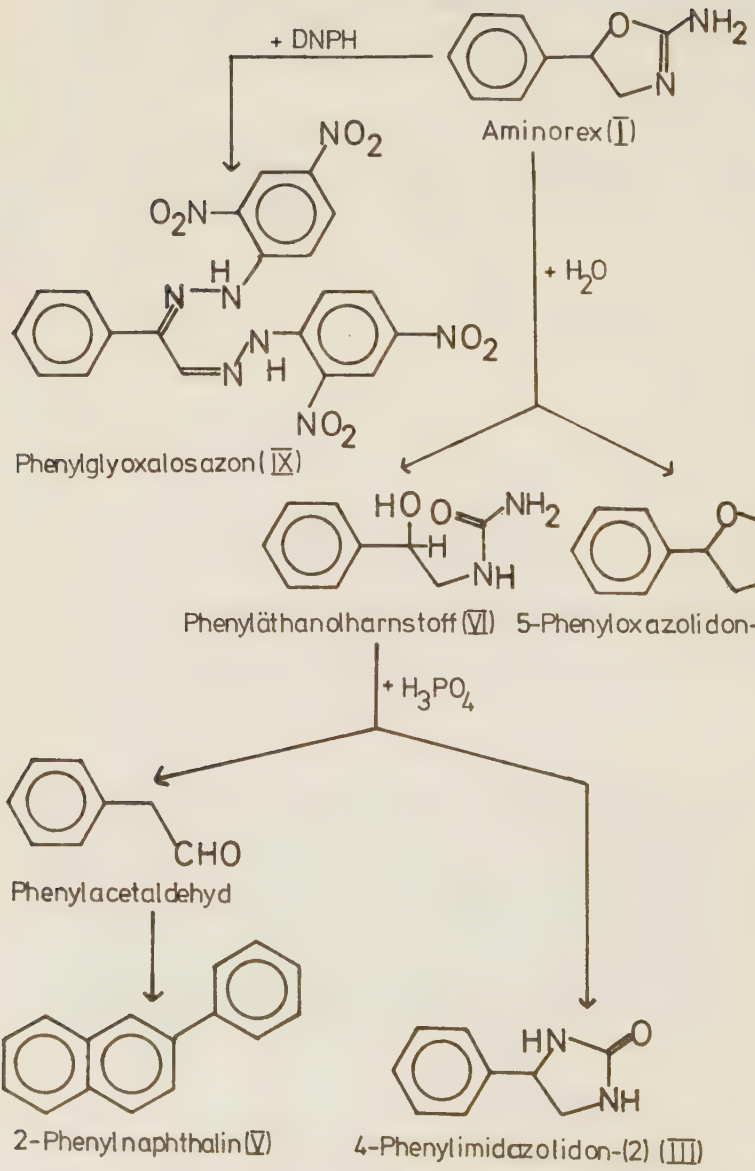


Abb.16: UV-Spektren (Methanol) von IV und 2-Phenylnaphthalin (V)

Basispeak m/e = 28 kann durch den Luftstickstoff allein nicht verursacht werden. Denkbar wäre also noch eine CO-Fragmentierung. Außerdem kann auch CO_2 abgespalten werden, da m/e = 44 vorliegt. Die Massenbruchstücke m/e = 366 und m/e = 349 weisen als Differenz m/e = 17 auf, was für das Vorhandensein einer Aminogruppe sprechen würde, die möglicherweise als $CO-NH_2$-Gruppierung vorliegen könnte.

Substanz VIII konnte säulenchromatographisch von Aminorex getrennt werden. Der Ausgangsstoff wurde durch Äthanol herauseluiert, und anschließend wurde VIII durch Zugabe von Fließmittel D gewonnen. Eine Reinigung des Rohproduktes gelang nicht, da VIII sehr labil war und sich in kurzer Zeit zersetzte.
Bei VIII handelt es sich um eine Substanz, die zwar aus alkalischer Lösung mit Chloroform extrahiert werden kann, aber nur in säurenaltigen Fließmitteln auf der Dünnschichtplatte wandert.

Übersicht: Aminorex-Abbau



II. Aminorex-Veränderung in Lösungen

Von Interesse zum Vergleich mit der Phosphorsäurespaltung war noch die Stabilität von Aminorex in verschiedenen Lösungsmitteln.
Zu diesem Zweck wurden 1%-ige Lösungen der Base in Chloroform und Äthanol sowohl unter Lichtschutz als auch unter Lichteinwirkung 2 Monate stehen gelassen; außerdem wurden noch vergleichsweise wässerige und phosphorsaure Lösungen unter analogen Bedingungen dünnschichtchromatographisch untersucht.

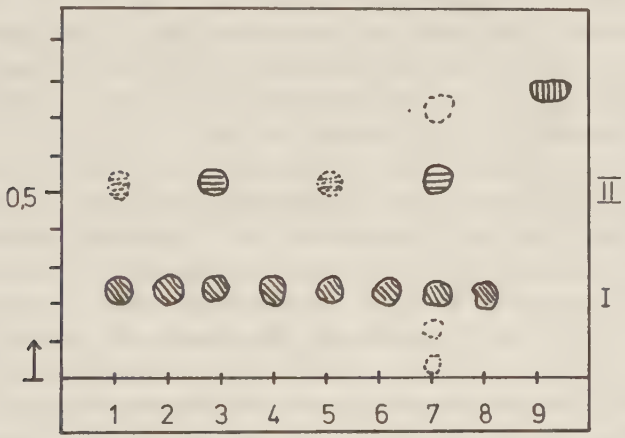


Abb.17: Schematisches DC von Aminorex-Lösungen mit Fließmittel A und Kieselgel HF "Merck" als Adsorbens

1 = Chloroform + Lichtschutz
2 = Äthanol + "
3 = Chloroform + Lichteinwirkung
4 = Äthanol + "
5 = Wasser + "
6 = H_3PO_4 + "
7 = Chloroform + UV
8 = Aminorex (I)
9 = 2-Phenylnaphthalin (V)

Dem Dünnschichtchromatogramm kann man entnehmen, daß Aminorex sich in Chloroform zu Substanz II zersetzt und zwar in verstärktem Maße, wenn die Lösung dem Licht ausgesetzt war. Dagegen findet in äthanolischer Lösung keine Bildung von II statt, während in wässeriger Lösung Aminorex ebenfalls instabil sein dürfte. Zur Erzielung einer besseren Ausbeute wurde Aminorex in Quarzglasgefäßen mit UV-Licht von 254 nm Wellenlänge bestrahlt. In den ersten Tagen war bei der dünnschichtchromatographischen Überprüfung nur I und II sichtbar, während nach 10 Tagen eine Gelbfärbung und Trübung der Lösung eine zunehmende Zersetzung andeutete (siehe Abb.17), die eine Isolierung von II erschwerte. Substanz II verbleibt als Rückstand, wenn man den Ausgangsstoff aus dem Gemisch Aminorex/II mit heißem Wasser extrahiert. Auf Grund der Ergebnisse der Elementaranalyse und des Massenspektrums kommt man zu folgender Summenformel: $C_{18}H_{20}N_4O_2$. Es handelt sich um eine dimere Form von Aminorex, da ein Molekülpeak bei M = 324 vorliegt. $(C_9H_{10}N_2O)_2$ kann kein Kondensationsprodukt darstellen, da sonst keine dimere Struktur resultieren würde. Es muß also eine Addition eingetreten sein. Aminorex besitzt eine Doppelbindung, die in Chloroformlösung beim Belichten zur Ausbildung einer polaren Grenzstruktur neigt. Da dieser heterocyclische Ring außerdem noch mesomere Formen bilden kann, sind vielfältige Dimerisationen möglich. Eine Aufklärung über die Struktur der vorliegenden dimeren Verbindung kann ein Vergleich der Massenspektren[x] von Aminorex und Substanz II geben (siehe Abb.18 und Abb.19).

---

x) Wir danken Herrn Apotheker W.Ebbighausen für die Diskussion der Massenspektren.

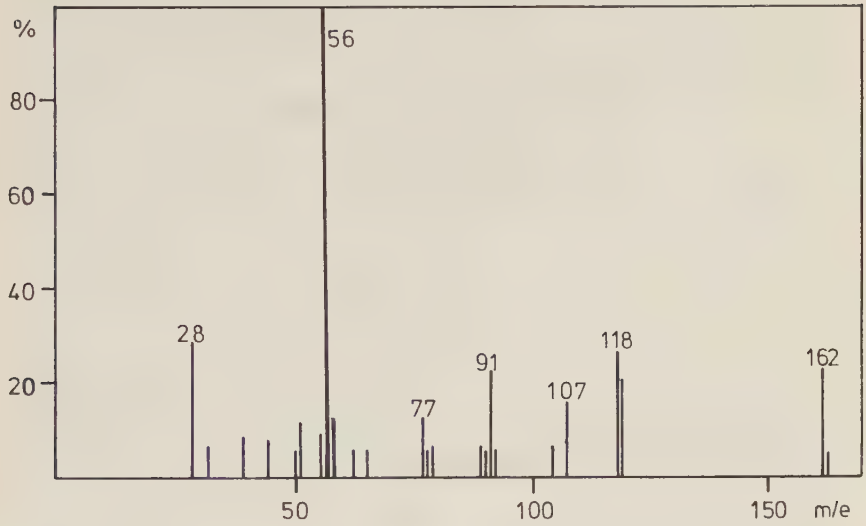


Abb.18: Massenspektrum von Aminorex (70 eV; 240°)

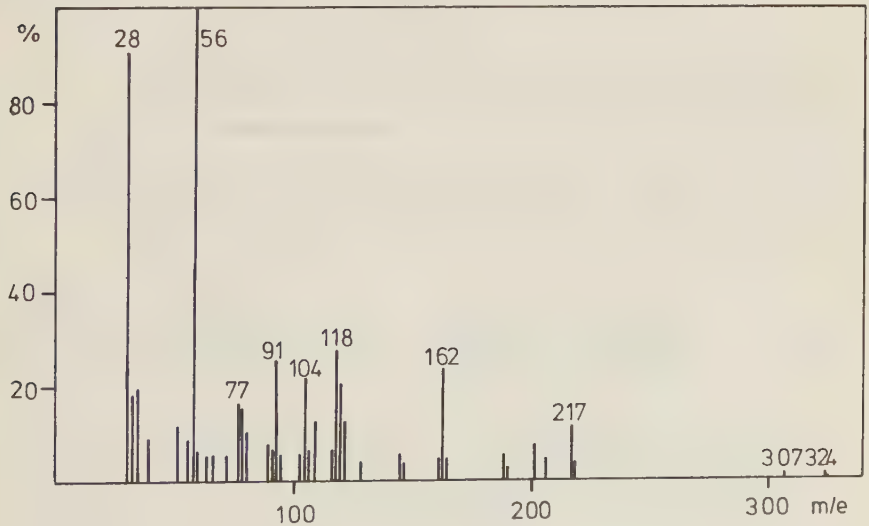
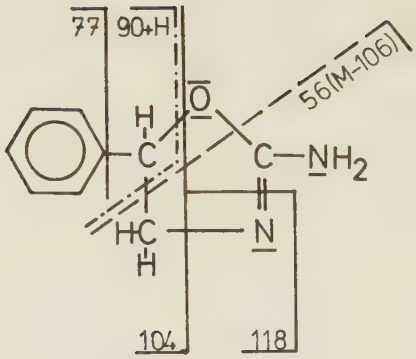


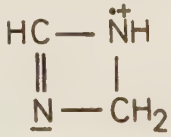
Abb.19: Massenspektrum von Substanz II (70 eV; 230°)



Aminorex

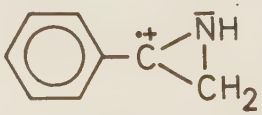
Als Basispeak liegt m/e = 56 (M-106) vor. Er dürfte sich folgendermaßen als Heterocyclus stabilisieren:

m/e = 56

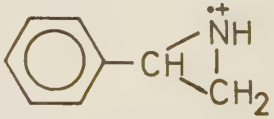


Im Massenspektrum von Aminorex sind außerdem noch folgende Peaks zu beachten: m/e = 77 wird durch das Phenyliumkation gebildet. Unter Einbeziehung der CH_2-Gruppe stabilisiert sich m/e = 91 als Tropyliumkation. Ferner entsteht $C_6H_5CH=\overset{+}{O}H$ mit m/e = 107. Die Fragmente m/e = 118 und 119 könnten folgendes Aussehen haben:

m/e = 118



m/e = 119



In geringer Höhe (7%) bildet sich noch ein Styryliumkation mit m/e = 104 aus.

Vergleicht man das Massenspektrum von Substanz II mit Aminorex, so fällt zunächst die große Ähnlichkeit auf. Als Basispeak liegt ebenfalls m/e = 56 vor. Die Hauptfragmente weisen fast die gleichen Prozentwerte auf. Lediglich m/e = 104 entsteht bei der dimeren Form in grösserer Häufigkeit (22%). Auch m/e = 28 nimmt bei II an Intensität zu (91%). Hieraus kann man folgern, daß zumindestens eine Molekülhälfte der dimeren Form dem Ausgangsstoff gleicht. Bei der zweiten Molekülhälfte müßte eine Umgruppierung in der Weise erfolgt sein, daß sowohl eine bevorzugte Bildung des Styryliumkations (m/e = 104) als auch eine C=O - Fragmentierung eintreten kann.
Zur weiteren Strukturaufklärung wurde das UV-Spektrum herangezogen (siehe Abb.20).

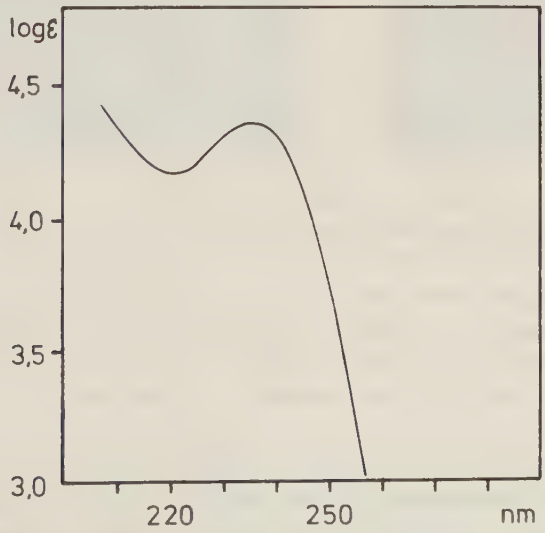


Abb.20: UV-Spektrum (Methanol) von II

Aus dem UV-Spektrum läßt sich folgern, daß bei II eine konjugierte Doppelbindung zum Benzolkern vorliegen muß,

da das Maximum bei 235 nm einen log ε-Wert von 4,35 aufweist. Denkbar wäre eine Styrol- bzw. Acetophenonstruktur.
Aus dem Vergleich der IR-Spektren von Aminorex (siehe Abb.14) und II (siehe Abb.21) kann man ersehen, daß Aminorex eine Bande bei 1681 cm^{-1} aufweist, die durch die cyclische C=N - Gruppe verursacht wird, während bei Substanz II diese Bande fehlt und stattdessen eine Bande bei 1640 cm^{-1} vorhanden ist.

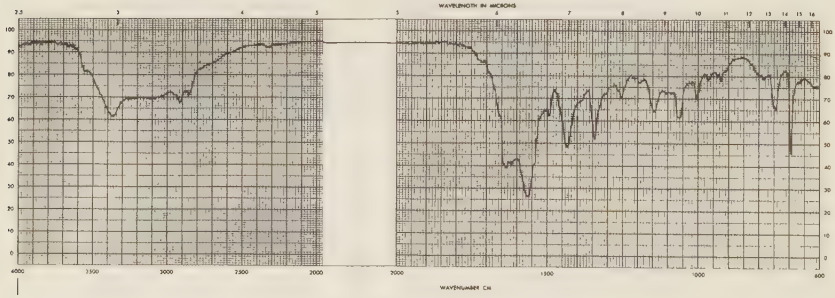
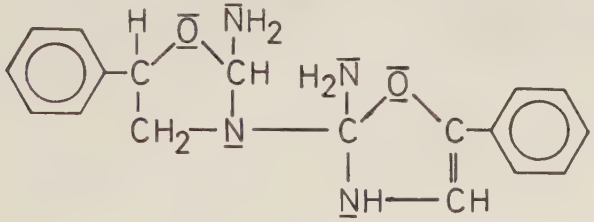


Abb.21: IR-Spektrum (KBr) von II

Hieraus kann man schließen:

1) Bei II fehlt bei beiden Molekülhälften die cyclische C=N - Gruppe.
2) Die Bande bei 1640 cm^{-1} deutet auf eine Styrolstruktur hin.
3) Eine Acetophenonstruktur liegt nicht vor, da diese eine Bande im Bereich von 1670-1700 cm^{-1} zur Folge hätte. Auch die Baeyer'sche Probe auf C=C - Doppelbindungen sprach für das Vorliegen einer Styrolstruktur: Substanz II entfärbte im Gegensatz zu Aminorex $KMnO_4$-Lösung.

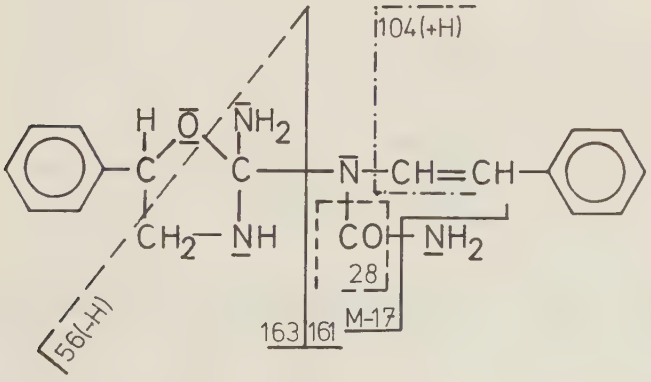
Aus dem Massenspektrum von II kann man weiterhin entnehmen, daß bei m/e = 307 (M-17) und m/e = 145 (M/2-17) Fragmente vorliegen, die durch Abspaltung von Ammoniak entstehen. Obwohl Aminorex eine Aminogruppe aufweist, findet sich kein Peak bei m/e = 145. Bei II muß also die eine Aminogruppe eine andere Funktion besitzen als bei der monomeren Form. Aus diesem Grunde erscheint folgende bicyclische Struktur (A) als wenig wahrscheinlich, da beide NH_2-Gruppen analoge Bindungsverhältnisse aufweisen wie Aminorex:



A

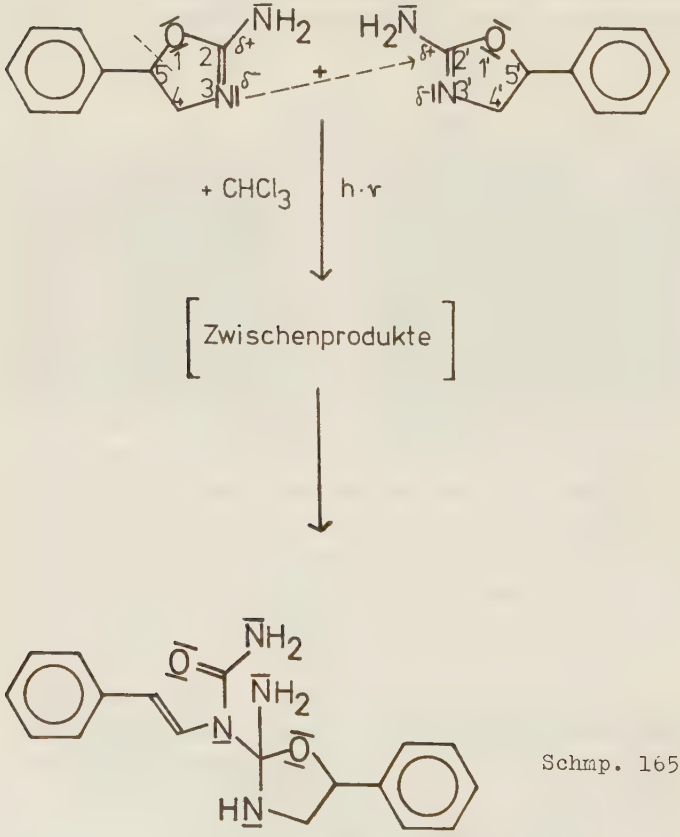
Auch würde diese Struktur keine bevorzugte Entstehung von CO erklären. Dagegen erfüllt die monocyclische, offenkettige Styrolharnstoffstruktur (B) folgende Bedingungen:

1) Eine der beiden NH_2-Gruppen liegt als Amid vor.
2) Eine CO-Fragmentierung aus der vorliegenden Harnstoffstruktur erscheint sehr wahrscheinlich.
3) Die Entstehung eines Styryliumkations aus der C_6H_5-CH=CH-Struktur liegt nahe:



B

II weist noch folgende Fragmente auf: m/e = 205 (M-119), m/e = 217 (M-107) und m/e = 218 (M-106). Sie stellen Ergänzungspeaks zu schon beschriebenen Massenbruchstücken der monomeren Form dar.
Substanz II könnte aus Aminorex auf folgende Weise entstehen:



Schmp. 165°

1-Phenylvinyl-1-[2-amino-5-phenyloxazolidinyl-(2)]harnstoff

Zuerst findet eine Koppelung der beiden Aminorex-Moleküle zwischen N-3 und C-2' statt. Eine zusätzliche Verknüpfung zwischen C-2 und N-3' unterbleibt, da sonst ein instabiler 4er-Ring entstehen würde. Das verbleibende negative N-3' bewirkt eine Wanderung des Methylenprotons. Ein Ladungsausgleich kann am besten durch Ringspaltung zwischen O-1 und C-5 erfolgen, wobei eine Styrolharnstoffstruktur resultiert.

III. Phosphorsäureumsetzung des Pemolin

Wie oben beschrieben erleidet 2-Amino-5-phenyloxazolin-(2) (= Aminorex) durch Einwirkung von Säuren interessante Umlagerungs- bzw. Abbaureaktionen. Pemolin [= 2-Amino-5-phenyloxazolin-(2)-on-(4)] besitzt gleiches Ringgerüst und Substituenten; lediglich C-4 ist zur Ketogruppe oxydiert. Pemolin wurde in analoger Weise umgesetzt wie Aminorex: Nach 3-stündigem Erhitzen von Pemolin mit konzentrierter Phosphorsäure (91-95%) unter Rückfluß auf dem Wasserbad wurde die gelbliche, klare Lösung mit Wasser verdünnt und mehrmals mit Chloroform extrahiert. Anschließend wurde die Lösung mit Ammoniak alkalisiert und mehrmals mit Chloroform ausgeschüttelt. Die dünnschichtchromatographische Untersuchung zeigte, daß aus Pemolin sich eine neue Substanz gebildet hatte:

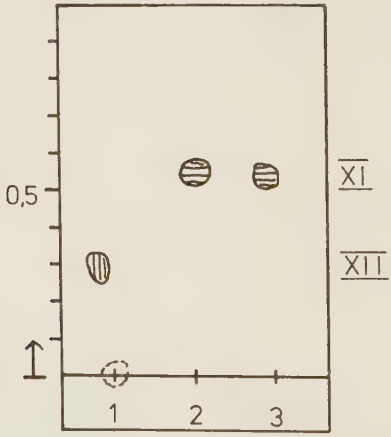


Abb.22:
Schematisches DC der Umsetzung von Pemolin mit H_3PO_4 mit Fließmittel E und Kieselgel HF "Merck" als Adsorbens

1 = Phosphorsaurer Chloroformauszug
2 = Ammoniakalische Nachextraktion
3 = Pemolin (XI)

Das Reaktionsprodukt (XII) war im phosphorsauren Chloroformauszug dünnschichtchromatographisch mit Jod und durch UV-Absorption gut nachweisbar.

Außerdem kann die Detektion mit Hilfe einer frisch bereiteten, alkalischen m-Dinitrobenzollösung erfolgen. Pemolin und Substanz XII erscheinen dabei als rote Flecke. In der ammoniakalischen Phase war noch etwas Pemolin nachzuweisen, das sich nicht umgesetzt hatte.
Das Reaktionsprodukt unterscheidet sich vom Ausgangsstoff Pemolin einmal durch seine nur geringe Basizität, was einen geringeren Stickstoffgehalt erwarten läßt; außerdem ist es im Gegensatz zu Pemolin in organischen Lösungsmitteln gut löslich. Die Elementaranalyse und die massenspektrometrische Molekulargewichtsbestimmung ergaben folgende Summenformel: $C_9H_7NO_3$. Demnach enthält diese Substanz im Vergleich zum Pemolin zwar ebenfalls 4 Heteroatome ($C_9H_8N_2O_2$), ist aber stickstoffärmer.

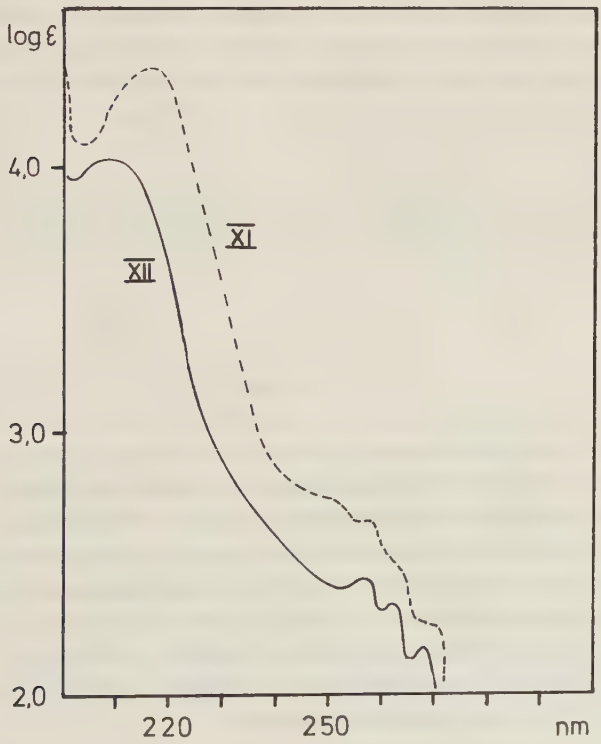
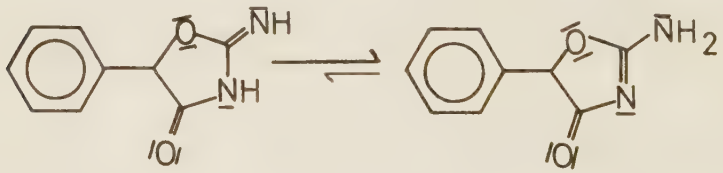


Abb.23: UV-Spektren (Methanol) von XII und Pemolin (XI)

XII besitzt ein UV-Maximum bei 207 nm (log ε = 4,0) und Nebenmaxima bei 268 nm (log ε = 2,1), 262 nm (log ε = 2,35) und 257 nm (log ε = 2,4). Der Vergleich mit Pemolin (siehe Abb.23) zeigt, daß die Spektren ähnlich sind. Eine Verschiebung der Doppelbindungen in Richtung zum Benzolkern und eine damit verbundene Konjugationsmöglichkeit ist daher nicht zu erwarten.

Die weitere Strukturaufklärung erfolgte mit Hilfe des Kernresonanzspektrums. Als Vergleich diente Pemolin. Bei beiden Verbindungen liegt folgende Protonengruppierung vor: C_6H_5-$\underset{|}{C}$H- . In diesem Formelfragment erscheinen schon 6 Protonen. Das fehlende H-Atom liegt als N-H - Proton vor und ist auf Grund der Integration zu erkennen.

Pemolin liegt nach den Untersuchungen von Ch.F.Howell[13] nicht als Imino- sondern als Aminoform vor. Das NMR-Spektrum[x] von Pemolin im Lösungsmittel Dimethylsulfoxid (siehe Abb.24) läßt erkennen, daß die beiden N-H - Protonen chemisch äquivalent sind (τ = 1,37 ppm).



A B

Pemolin

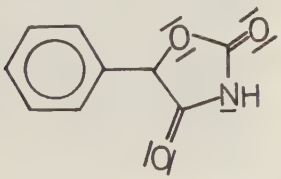
In DMSO liegt wahrscheinlich die Aminoform B vor; denkbar wäre auch, daß bei einem evtl. Vorliegen der Iminoform A bei der sekundären Aminogruppe und der Iminogruppe eine gleiche chemische Verschiebung dann auftritt, wenn die Carbonylgruppe und die Äthergruppierung einen gleich star-

---

13) Ch.F.Howell, J.Organ.Chem. 27, 1679 (1962)

x) Wir danken Herrn Apotheker J.Hansen für die Diskussion der Kernresonanzspektren.

ken Zug ausüben. Die aromatischen Protonen weisen ein Signal bei τ = 2,65 ppm auf, während das C-H - Proton eine chemische Verschiebung von τ = 4,30 ppm zeigt.
Dagegen liegt bei Substanz XII (siehe Abb.25) das analoge Signal bei τ = 3,98 ppm. Sollte der Oxazolinring noch erhalten sein, und lediglich eine Hydrolyse der Aminogruppe zur Carbonylgruppe stattgefunden haben, so würde durch das Vorhandensein von 2 Carbonylgruppen ein Entschirmungseffekt auftreten, der die Verschiebung zum tieferen Feld erklären könnte. In analoger Weise tritt auch bei den aromatischen Protonen durch den Entschirmungseffekt eine Verschiebung zu tieferen Werten auf (τ = 2,58 ppm). Das N-H - Proton zeigt bei 700 Hz eine breite Bande. Auf Grund der Integration ist nur ein 2/3 Proton zu erkennen. Die chemische Verschiebung liegt bei τ = -1,66 ppm.
Demnach erhält man für Substanz XII folgende Strukturformel:



Schmp. 108°

5-Phenyloxazolidion-(2,4) (XII)

Diese Verbindung zeigt Übereinstimmung mit XII in Bezug auf Elementaranalyse und Massenspektrum. Auch der Schmelzpunkt stimmt mit den Literaturangaben überein.
Im IR-Spektrum (siehe Abb.27) erscheint bei 1825 cm^{-1} eine Bande, die in Bezug auf Pemolin nach höheren Wellenlängen hin verschoben ist. Die neu gebildete C=O - Gruppe liegt gleichzeitig als Lactam- und als Lactongruppierung vor, was eine Verschiebung der Bande auf über 1800 cm^{-1} erklären könnte.

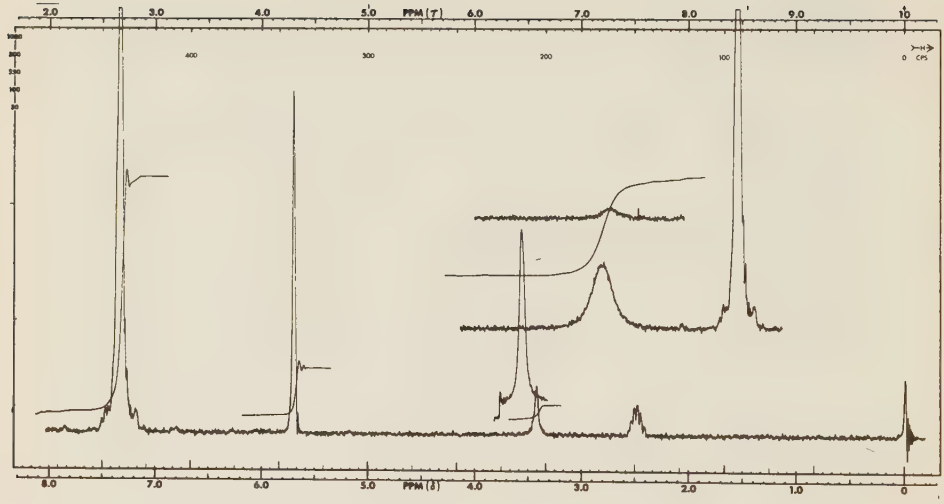


Abb.24: NMR-Spektrum (DMSO) von Pemolin

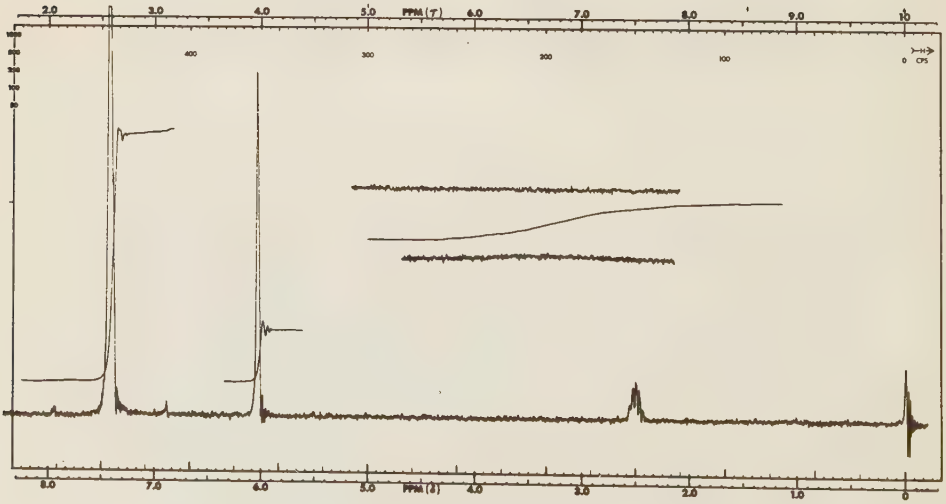


Abb.25: NMR-Spektrum (DMSO) von Substanz XII

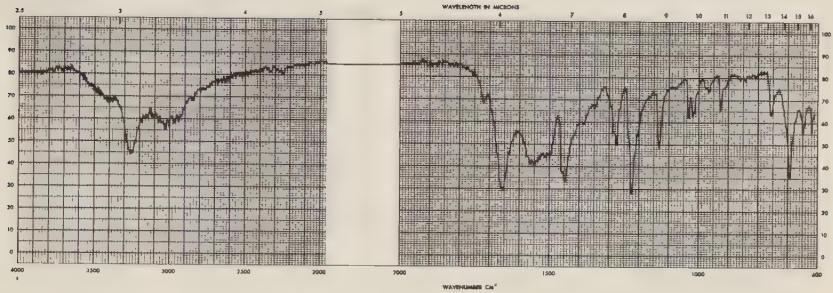


Abb.26: IR-Spektrum (KBr) von Pemolin

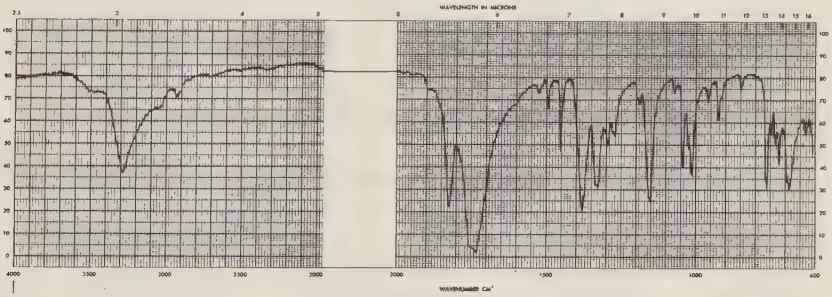


Abb.27: IR-Spektrum (KBr) von Substanz XII

Als endgültiger Beweis für die Identität von XII und 5-Phenyloxazolidion-(2,4) diente der Abbau mit Natronlauge. Nach W.Traube und R.Ascher[14] kann die vorliegende heterocyclische Verbindung durch Kochen mit Bariumhydroxidlösung zur Mandelsäure abgebaut werden. Zu diesem Zweck wurde Substanz XII 3 Stunden mit 20%-iger Natronlauge auf dem Wasserbad erwärmt. Nach wenigen Minuten trat schon eine Ammoniakentwicklung auf. Nach Acidifizierung mit Salzsäure erhielt

---

14) W.Traube und R.Ascher, Ber.dtsch.chem.Ges. 46, 2082 (1913)

man XIII als Rückstand der sauren Ätherphase. Elementaranalyse, Schmelzpunkt und UV-Spektrum zeigten Übereinstimmung mit Mandelsäure.

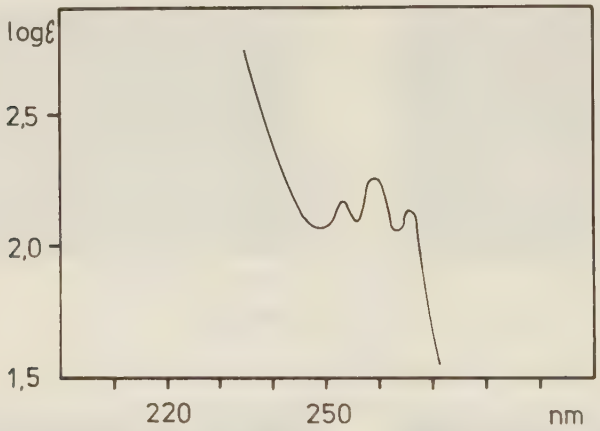
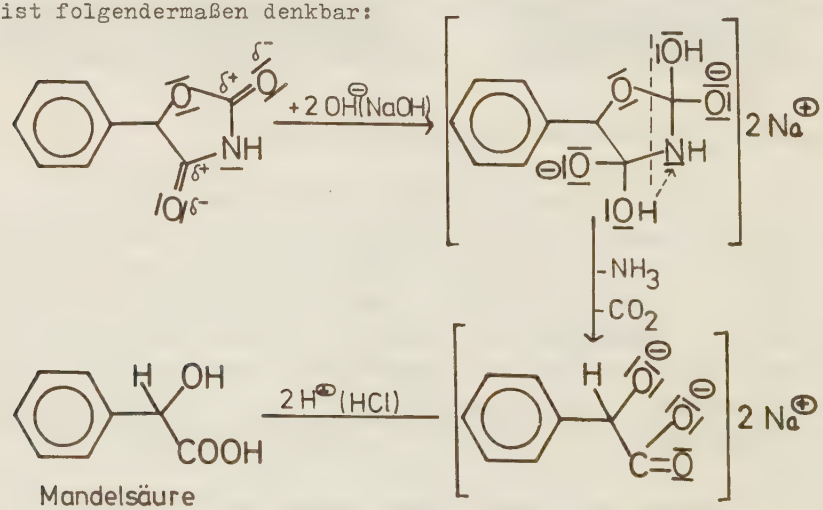


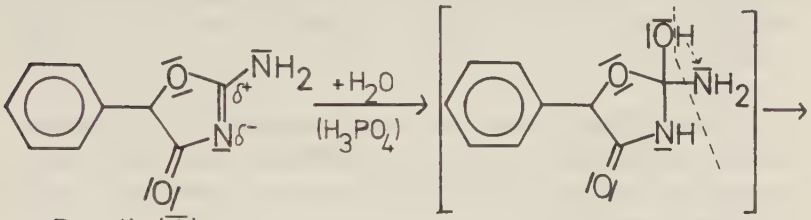
Abb.28: UV-Spektrum (Methanol) von Substanz XIII

Auch die IR-Spektren von Substanz XIII und Mandelsäure waren identisch.

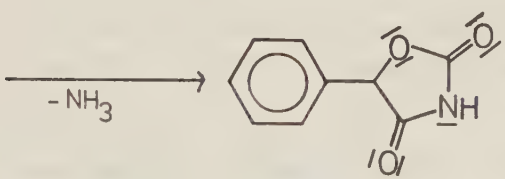
Die Entstehung von Mandelsäure aus 5-Phenyloxazolidion-(2,4) ist folgendermaßen denkbar:



Im ersten Reaktionsschritt lagern sich 2 Hydroxidionen an die polarisierten Carbonylgruppen an. Das instabile Zwischenprodukt spaltet CO_2 und NH_3 ab, so daß aus dem Heterocyclus nur noch 2 Kohlenstoff- und 1 Sauerstoffatom verbleiben, die sich zur α-Hydroxycarbonsäurestruktur stabilisieren.
Die Entstehung von Substanz XII aus Pemolin läßt sich folgendermaßen formulieren:



Pemolin (XI)



5-Phenyloxazolidion-(2,4) (XII)

Im Gegensatz zu Aminorex bleibt der Oxazolinring intakt, und es findet eine Hydrolyse der Aminogruppe zur Ketogruppe unter Ammoniakentwicklung statt.

IV. Zusammenfassung

Die Endprodukte der Phosphorsäureumsetzungen von Aminorex und Pemolin wurden isoliert und ihre Struktur durch physikalische Methoden und Abbaureaktionen geklärt.

Bei der Phosphorsäurespaltung des Aminorex entstehen als Endprodukte 2-Phenylnaphthalin und 4-Phenylimidazolidon-(2). Für die Isolierung dieser Substanzen wurden säulen- und dünnschichtchromatographische Verfahren ausgearbeitet.

Die Strukturaufklärung von 2-Phenylnaphthalin erfolgte durch Vergleich der UV- und IR-Spektren mit einer aus Phenyläthanolamin bzw. Phenylglykol hergestellten authentischen Verbindung.
Die Struktur von 4-Phenylimidazolidon-(2) wurde mit Hilfe der NMR- und IR-Spektren erkannt. Außerdem wurde die heterocyclische Substanz durch Einwirkung von Salzsäure zu Phenyläthylendiamin abgebaut.

Als Zwischenprodukte werden bei der Phosphorsäurespaltung des Aminorex Phenyläthanolharnstoff und Phenylacetaldehyd gebildet.

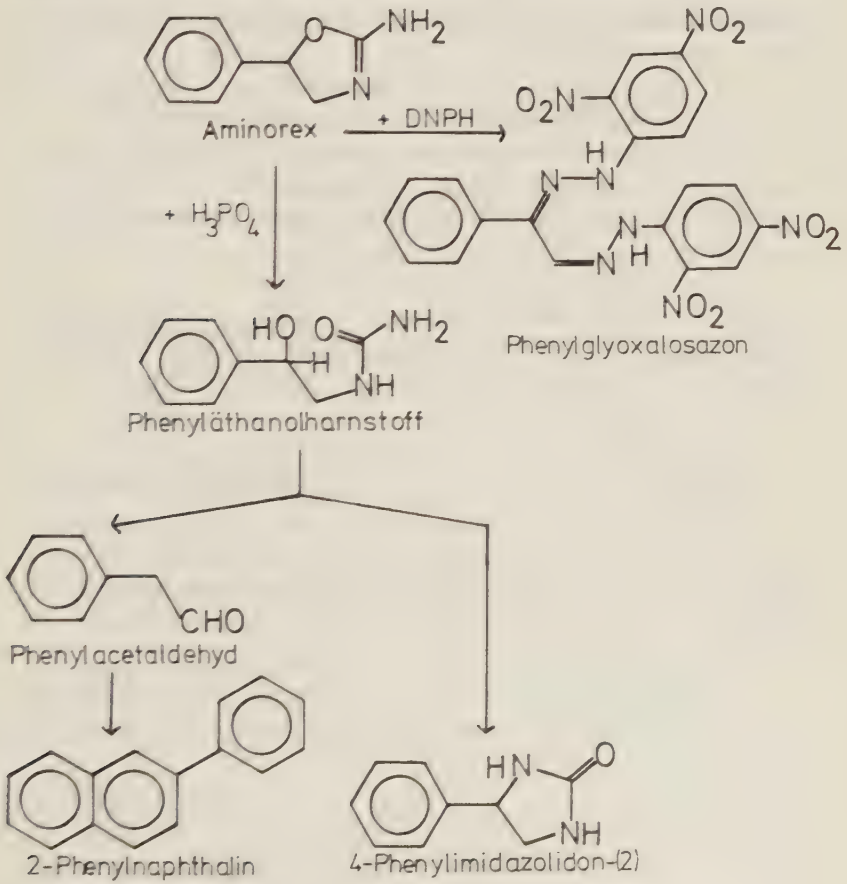
Der Nachweis von Phenylacetaldehyd während der Spaltungsreaktion gelang auf dünnschichtchromatographischem Wege. Phenyläthanolharnstoff konnte nicht aus dem Reaktionsgemisch isoliert werden, da die Substanz unter den Bedingungen der Phosphorsäurespaltung zu labil ist.
Der Beweis für eine primäre Bildung von Phenyläthanolharnstoff wurde indirekt geführt, indem das Harnstoffderivat aus Aminorex hydrolytisch gewonnen und dieses mit Phosphorsäure umgesetzt wurde.

Phenyläthanolharnstoff reagiert mit konzentrierter Phosphorsäure einmal unter Cyclisierung und Wasserabspaltung zu 4-Phenylimidazolidon-(2); zum anderen bildet sich

parallel noch 2-Phenylnaphthalin, wobei als Zwischenprodukt Phenylacetaldehyd fungiert.

Bei der Umsetzung von Aminorex mit 2,4-Dinitrophenylhydrazin (DNPH) entsteht Phenylglyoxal-bis(2,4-dinitrophenylhydrazon). Die Struktur des Osazons wurde durch Vergleich der physikalischen Daten mit einer aus Phenylglyoxal hergestellten Verbindung bewiesen.

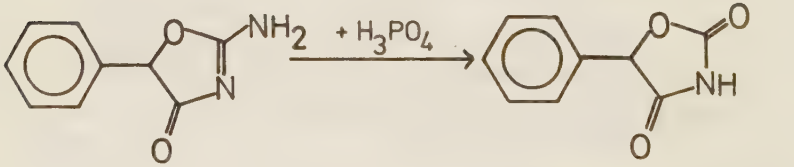
Auf Grund dieser Ergebnisse wird Aminorex folgendermaßen abgebaut:



In primärer Reaktion findet Hydrolyse des Aminorex unter Ringspaltung zu Phenyläthanolharnstoff statt. In einer Hydraminspaltung 2ter Art entsteht hieraus Phenylacetaldehyd, der zu 2-Phenylnaphthalin dimerisiert. Gleichzeitig gibt Phenyläthanolharnstoff unter Cyclisierung 4-Phenylimidazolidon-(2).

Aminorex zersetzt sich in Chloroformlösung unter Lichteinwirkung zu einer dimeren Substanz. Die wahrscheinliche Struktur dieser Verbindung als 1-Phenylvinyl-1-[2-amino-5-phenyloxazolidinyl-(2)]harnstoff wurde an Hand der Massenspektren, IR- und UV-Spektren der monomeren und dimeren Form diskutiert.

Bei der Phosphorsäureumsetzung des Pemolin wurde als Hydrolyseprodukt 5-Phenyloxazolidion-(2,4) nachgewiesen. Die Struktur wurde auf Grund der physikalischen Daten erkannt. Außerdem wurde beim Abbau Mandelsäure gefunden.



Pemolin — 5-Phenyloxazolidion-(2,4)

Phenmetrazin als Morpholin-Abkömmling wird unter den Bedingungen der Phosphorsäurespaltung im Gegensatz zu den Oxazolinderivaten Aminorex und Pemolin nicht verändert.

Beschreibung der Versuche

Schmelzpunkte:
Die Schmelzpunkte wurden mit dem Kofler-Schmelzpunkte-Mikroskop ermittelt und unkorrigiert angegeben.

Dünnschichtchromatographie:
Es wurde mit der DESAGA-Grundausrüstung und Platten 20 x 20 cm gearbeitet.

Adsorbens: Kieselgel HF 254 "Merck" aktiviert 1 Stunde bei 110°

Fließmittel: A: Essigsäureäthylester/Äthanol 96%/Wasser/konz.Ammoniak 60:30:4:1
B: Chloroform/Aceton 7:3
C: Essigsäureäthylester/Äthanol 96% 2:1
D: Äthanol 96%/Essigsäure 9:1
E: Essigsäureäthylester/Äthanol 96%/Diäthylamin/Dimethylformamid 60:30:5:5

Detektionsmittel:
1) Dragendorff's Reagens modifiziert nach Thies und Reuther, nachsprühen mit 2)
2) 50%-ige äthanolische Schwefelsäure
3) Gesättigte 2,4-Dinitrophenylhydrazinlösung in äthanolischer 2n-HCl
4) Frisch bereitete alkalische m-Dinitrobenzollösung
5) Jodkammer

UV-Spektrophotometrie:
Die Messungen erfolgten im Zeiss Spektralphotometer PQM II in Quarzküvetten in wasserfreiem Methanol.

IR-Spektroskopie:
Die Aufnahme der Spektren erfolgte im Beckman IR 8 in KBr-Preßlingen bzw. in Chloroformlösung.

NMR-Spektroskopie:
Die Kernresonanzspektren wurden in einem Varian A-60-Gerät in Deuterochloroform, Deuteromethanol bzw. Dimethylsulfoxid aufgenommen. Als Referenzsignal diente Tetramethylsilan.

Massenspektrometrie:
Die Massenspektren[x] wurden in einem AEI-Gerät Typ MS 9 bei 70 eV aufgenommen.

Extraktion von Aminorex-Base

5,0 g Aminorex-Fumarat (= Menocil^{R})[xx] wurde in 20 ml Wasser gelöst, mit 4 ml konzentriertem Ammoniak alkalisiert und mehrmals mit Chloroform ausgezogen. Nach Trocknung mit Natriumsulfat wurde das Chloroform im Vakuum abdestilliert. Man erhielt zunächst in einer Ausbeute von 3,6 g (97%) ein weißes Pulver mit einem Schmelzpunkt von 132°. Nach dünnschichtchromatographischer Prüfung auf Verunreinigungen wurde Aminorex aus Benzol umkristallisiert. Es resultierten weiße Kristalle vom Schmelzpunkt 136°.

$C_9H_{10}N_2O$ (162,2) Ber.: C 66,66 H 6,22 N 17,27
Gef.: C 66,66 H 6,30 N 17,10

---

x) Die Massenspektren wurden im Chemischen Institut der Universität Tübingen aufgenommen. Wir danken Herrn Prof.Dr.E.Müller sowie Herrn Dr.J.Heiß für ihr Entgegenkommen.

xx) Wir danken der Firma Cilag-Chemie GmbH, Alsbach an der Bergstraße für die Überlassung von Substanz.

Extraktion von Phenyläthanolamin-Base

2,0 g Phenyläthanolamin-Sulfat (= Apophedrin^{R})$^{x)}$ wurde in 120 ml kaltem Wasser gelöst und mit 5 ml konzentriertem Ammoniak versetzt. Die alkalische Lösung wurde mehrmals mit Chloroform extrahiert. Nach Trocknung mit Natriumsulfat wurde das Lösungsmittel bei einer Wasserbadtemperatur von 30° im Vakuum abdestilliert. Es blieb ein öliges Produkt zurück, das nach Zugabe von Äther schnell kristallisierte. Nach Trocknung im Vakuum-Exsikkator über $CaCl_2$ wiesen die Kristalle einen Schmelzpunkt von 55-56° auf. aus 2,0 g Salz erhielt man 1,09 g Base, was einer Ausbeute von 73% entsprach.

$C_8H_{11}NO$	(137,2)	Ber.:	C 69,87	H 8,05	N 10,20
		Gef.:	C 70,20	H 8,26	N 9,91

Isolierung von Substanz V

10,0 g Aminorex-Base wurde mit 100 ml konzentrierter Phosphorsäure (91-95%) 3 Stunden unter Rückfluß und Magnetrührung auf dem Wasserbad erhitzt. Nach dem Erkalten des Reaktionsgemisches blieb eine goldgelbe Kristallmasse zurück. Nach dem Verdünnen mit Wasser wurde die phosphorsaure Lösung mehrmals mit Chloroform extrahiert. Als Rückstand verblieb ein gelbgefärbtes Gemisch (5,5g), das die Spaltprodukte III,IV und V enthielt, wie aus der dünnschichtchromatographischen Überprüfung mit Fließmittel A ersichtlich war.
Die Abtrennung von V von den anderen Stoffen erfolgte säulenchromatographisch: Ca. 100 g Kieselgel 0,3-0,5 mm

---

x) Wir danken der Firma Riedel de Haën AG, Seelze für die Überlassung von Substanz.

wurde mit 150 ml n-Hexan p.A. angeschlämmt und in eine 80 cm hohe Säule gebracht. Der Durchmesser der Säule betrug 2 cm. Das aufzutrennende Gemisch wurde portionsweise zu je 1,0 g in wenig Chloroform gelöst und auf die Kieselgelsäule gebracht. Bei einer Tropfgeschwindigkeit von 1 Tropfen pro Sekunde wurde das n-Hexan-Eluat in Fraktionen zu 250 ml aufgefangen. Nach Zugabe von 10 l Elutionsflüssigkeit enthielten die Fraktionen 1-40 1,4 g weißliches V, nachdem das n-Hexan im Vakuum abdestilliert worden war. Zur weiteren, vollständigen Elution wurde mit 20 l frisch destilliertem Benzol nacheluiert, so daß die Gesamtausbeute auf 1,6 g gesteigert werden konnte. Das Rohprodukt wurde durch zweimalige Kristallisation aus Methanol p.A. gereinigt. Nach dünnschichtchromatographischer Prüfung auf Reinheit (V: Rf = 0,5; Fließmittel n-Hexan) wurde die Substanz im Vakuum-Exsikkator über P_2O_5 2 Tage lang getrocknet. Man erhielt rein weiße Kristalle, die einen Schmelzpunkt von 101° aufwiesen. Bezogen auf die Ausgangssubstanz entstand V in 25%-iger Ausbeute.

$C_{16}H_{12}$ (204,3) Ber.: C 94,09 H 5,91
Gef.: C 94,17 H 5,93

Bei den osmometrischen Molekulargewichtsbestimmungen in Chloroform resultierte ein Mittelwert von 206.

Darstellung von 2-Phenylnaphthalin aus Phenylglykol

1,0 g Phenylglykol wurde in 30 ml konzentrierter Phosphorsäure gelöst und 2 Stunden unter Rückfluß auf dem Wasserbad erwärmt. Es bildeten sich wie bei der Aminorex-Spaltung gelbe Kristalle, die am oberen Rand der Lösung zu einem gelben Öl schmolzen und beim Erkalten fest wurden. Das Reaktionsprodukt wurde mit 50 ml Wasser verdünnt und 5 mal mit Chloroform extrahiert. Nach dem Abdestillieren des Chloroforms im Vakuum verblieb ein gelbes

Produkt (0,72 g). Auch die dünnschichtchromatographische Untersuchung zeigte, daß 2-Phenylnaphthalin in fast quantitativer Ausbeute (97,5%) entstanden war. Nach Reinigung der Substanz mit Hilfe einer Kieselgelsäule (Fließmittel n-Hexan) erhielt man ein weißes Produkt, das aus Methanol umkristallisiert wurde. Die weißen Kristalle wiesen nach Trocknung über Phosphorpentoxid einen Schmelzpunkt von 101° auf.

$C_{16}H_{12}$ (204,3) Ber.: C 94,09 H 5,91
Gef.: C 93,86 H 5,69

Darstellung von 2-Phenylnaphthalin aus Phenyläthanolamin

In analoger Weise wurde 0,6 g Phenyläthanolamin in 20 ml Phosphorsäure gelöst und 3 Stunden auf dem Wasserbad unter Rückfluß erwärmt. Nach kurzer Zeit färbte sich die Lösung gelblich, und ein süßlicher Geruch war wahrnehmbar. Aus dem phosphorsauren Chloroformextrakt erhielt man nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels im Vakuum 2-Phenylnaphthalin, das allerdings durch Phenylacetaldehyd verunreinigt war. Der gelbe Chloroform-Rückstand wurde auf eine Kieselgelsäule gebracht und 2-Phenylnaphthalin durch n-Hexan herauseluiert. Es resultierte ein weißes Pulver, das aus Methanol umkristallisiert wurde. Nach 2-tägiger Trocknung wiesen die weißen Kristalle einen Schmelzpunkt von 101° auf. Die Ausbeute des Rohproduktes betrug 90 mg (20%).

$C_{16}H_{12}$ (204,3) Ber.: C 94,09 H 5,91
Gef.: C 93,95 H 6,11

Aminorex + 2,4-Dinitrophenylhydrazin

1,0 g Aminorex wurde in 10 ml Äthanol gelöst. Die Reagenslösung wurde auf folgende Weise bereitet: 0,5 g DNPH (+ 50% Wasser) wurde unter Erwärmen in 30 ml konzentrierter Phosphorsäure gelöst. Nach Zugabe von 5 ml Äthanol wurde die Mischung filtriert und zu der äthanolischen Aminorexlösung gegeben.
Analog den Bedingungen der Phosphorsäurespaltung wurde die Lösung 3 Stunden unter Rückfluß auf dem Wasserbad erwärmt. Nach ca. 20 Minuten bildete sich eine orangerote Ausflockung. Nach dem Abfiltrieren dieses Produktes (= IX) wurde mit Wasser und Äthanol gewaschen. Es resultierte ein orangerotes Pulver. Durch Kristallisation aus Essigsäureäthylester erhielt man ein Produkt, das ein Schmelzintervall von 295-300° aufwies. Auch nach Trocknung im Trockenschrank bei 100°, im Vakuum-Exsikkator über $CaCl_2$ und P_2O_5 blieb der Schmelzpunkt unverändert. Die Ausbeute des Rohproduktes betrug 0,33 g (11%).

$C_{20}H_{14}N_8O_8$	(494,4)	Ber.:	C 48,60	H 2,84	N 22,70
		Gef.:	C 48,57	H 2,94	N 22,12

Darstellung von Phenylglyoxal-bis(2,4-dinitrophenylhydrazon)

0,6 g Phenylglyoxal wurde in 20 ml Äthanol gelöst. Zu dieser Lösung gab man tropfenweise 200 ml einer 1%-igen Lösung von DNPH in äthanolischer Phosphorsäure. Es fielen sofort rote Kristallnadeln aus. Durch Kühlung wurde eine erhebliche Steigerung der Ausbeute erzielt. Das orangerote Produkt wurde mit Wasser und wenig Äthanol gewaschen und zweimal aus Essigsäureäthylester umkristallisiert. Das Schmelzintervall betrug 295-298°. Das Osazon entstand in einer Ausbeute von 98%.

$C_{20}H_{14}N_8O_8$ (494,4) Ber.: N 22,70
Gef.: N 22,50

Isolierung von Substanz X

Bei der Umsetzung von Aminorex mit DNPH konnte neben dem Osazonderivat IX als weiterer Stoff X isoliert werden: Aus dem Filtrat von IX trat nach Zugabe von Wasser eine braune Ausflockung auf, aus der dann durch Sublimation X folgendermaßen gewonnen wurde:
Das braune Substanzgemisch wurde in einem Mikrosublimator auf dem Ölbad 24 Stunden bei 150-170° unter vermindertem Druck erwärmt. Am Kühlfinger schied sich dabei eine zitronengelbe Substanz ab, die aus Wasser umkristallisiert wurde. Der Schmelzpunkt betrug 186°. Die Ausbeute belief sich auf 3% bezogen auf die Ausgangsmenge von 1,0 g Aminorex.

$C_6H_5N_3O_4$ (183,1) Ber.: C 39,39 H 2,73 N 22,93
Gef.: C 39,22 H 2,90 N 23,07

Bei der osmometrischen Molekulargewichtsbestimmung wurde ein Wert von 194 erhalten.

Isolierung von Substanz VI

1,5 g Aminorex wurde in 75 ml Wasser gelöst und 10 Stunden unter Rückfluß und Magnetrührung gekocht. Die Lösung blieb dabei klar und farblos. Eine Ammoniakentwicklung konnte durch Bläuung von Lackmuspapier nicht nachgewiesen werden. Nach dem Abkühlen wurde das Reaktionsgemisch 3 mal mit Chloroform extrahiert. Die verbleibende wäßrige Phase wurde im Vakuum auf dem Wasserbad zur Trockne eingedampft.

Als Rückstand verblieb ein farbloses Öl. Durch wiederholte Zugabe von n-Hexan und anschließendes Abdestillieren konnte eine Kristallisation erreicht werden. Die weiße Substanz (= VI) wurde mehrere Tage im Vakuum-Exsikkator über P_2O_5 und $CaCl_2$ getrocknet. Man erhielt 1,2 g Rohprodukt vom Schmelzpunkt 88-90°, was einer Ausbeute von 71% entsprach. Nach Umkristallisation aus Essigsäureäthylester schmolz VI bei 91-93°.

$C_9H_{12}N_2O_2$	(180,2)	Ber.:	C 6o,o3	H 6,68	N 15,59
		Gef.:	C 6o,24	H 7,33	N 15,34

Isolierung von Substanz VII

Die oben erhaltene Chloroformphase wurde mit Natriumsulfat getrocknet. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels im Vakuum verblieb als Rückstand ein gelbes Öl (130 mg). Die dünnschichtchromatographische Untersuchung ergab, daß im Chloroformrückstand neben VII noch 3 weitere Flecke nachzuweisen waren. Nach 10-tägiger Trocknung im Vakuum-Exsikkator über P_2O_5 und $CaCl_2$ kristallisierte das Öl. Man erhielt weiße Kristalle in einer Ausbeute von 50 mg (3,3%). Nach Umkristallisation aus Wasser schmolz VII bei 87°.

$C_9H_9NO_2$	(163,2)	Ber.:	C 66,20	H 5,60	N 8,60
		Gef.:	C 65,80	H 5,51	N 8,72

Umsetzung von VI zu III und V

Die Lösung von 300 mg Phenyläthanolharnstoff (VI) in 15 ml konzentrierter Phosphorsäure wurde 2 Stunden unter Rück-

fluß und Magnetrührung auf dem Wasserbad erwärmt. Nach wenigen Minuten war schon der süßliche Geruch von Phenylacetaldehyd wahrzunehmen. Die Lösung begann sich zu trüben, und es resultierte ein goldgelb gefärbtes Reaktionsgemisch. Nach dem Erkalten wurde mit Wasser verdünnt und 5 mal mit Chloroform extrahiert. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels im Vakuum verblieb als Rückstand ein gelbgefärbtes Gemisch (140 mg), das u.a. III und V enthielt.

Die Abtrennung von V erfolgte säulenchromatographisch mit n-Hexan als Elutionsmittel (siehe Seite 62). Man erhielt 2-Phenylnaphthalin (= V) in einer Ausbeute von 45 mg (26%). Der Schmelzpunkt betrug nach Umkristallisation aus Methanol 101°.

$C_{16}H_{12}$ (204,3) Ber.: C 94,09 H 5,91
Gef.: C 94,20 H 5,95

Anschließend erfolgte die Isolierung von 4-Phenylimidazolidon-(2) (= III) chromatographisch auf der gleichen Säule. Als neues Elutionsmittel diente Aceton (siehe Seite 68). Nach dem Abdestillieren des Acetons aus den III enthaltenden Fraktionen verblieb ein Rückstand von 75 mg (28%). Nach Umkristallisation aus Wasser und mehrtägiger Trocknung im Vakuum-Exsikkator über P_2O_5 und $CaCl_2$ schmolzen die silbrig glänzenden Kristalle bei 160°.

$C_9H_{10}N_2O$ (162,3) Ber.: C 66,66 H 6,22 N 17,27
Gef.: C 66,64 H 6,30 N 17,35

Isolierung von Substanz III

Die Abtrennung von III erfolgte im Anschluß an die oben beschriebene Isolierung von V und IV mit Hilfe der gleichen Kieselgelsäule (vergleiche Seite 61). Nachdem diese Substanzen mit n-Hexan und Benzol bzw. Fließmittel B

herauseluiert worden waren, wurde nochmals das Fließmittel gewechselt: Durch Zugabe von 12 l frisch destilliertem Aceton konnte Substanz III quantitativ von der Säule gelöst werden. Die 60 Fraktionen zu je 200 ml wurden dünnschichtchromatographisch auf Identität und Reinheit geprüft und die III enthaltenden Fraktionen im Vakuum eingedampft.

Zur Steigerung der Ausbeute wurden die bei der vorherigen Elution erhaltenen Mischfraktionen von III/IV mit Hilfe der präparativen Dünnschichtchromatographie aufgetrennt. Als Fließmittel diente Essigsäureäthylester/Äthanol 96% 2:1 (Fließmittel C). Bei einer Steighöhe von 15 cm waren die Zonen von III (Rf = 0,6) und IV (Rf = 0,7) im UV-Licht gut sichtbar. Zunächst wurde die Kieselgelschicht mit III von der Platte abgetrennt. Der durch Soxhletextraktion gewonnene Acetonauszug wurde dünnschichtchromatographisch mit Fließmittel A auf evtl. Verunreinigungen geprüft und anschließend im Vakuum eingedampft. Das gesamte weißliche Rohprodukt wurde aus Wasser umkristallisiert. Die Trocknung erfolgte im Vakuum-Exsikkator über $CaCl_2$ und P_2O_5. Nach 10 Tagen wiesen die rein weißen, silbrig glänzenden Kristalle einen Schmelzpunkt von 162° auf. Die Ausbeute des Rohproduktes betrug 3,5 g (35%) bei einer Ausgangsmenge von 10,0 g Aminorex.

$C_9H_{10}N_2O$	(162,2)	Ber.:	C 66,66	H 6,22	N 17,27
		Gef.:	C 66,73	H 6,33	N 17,33

Bei den osmometrischen Molekulargewichtsbestimmungen mit Chloroform resultierte ein Molekulargewicht von 178, während die massenspektrometrische Bestimmung exakt den Wert 162 ergab.

Abbau von III zu Phenyläthylendiamindihydrochlorid

0,2 g Substanz III wurde mit 1 ml konzentrierter Salzsäure in einem Kölbchen mit Rückflußkühler 2 Stunden lang erwärmt. Anschließend wurde auf dem Wasserbad zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wurde in absolutem Äthanol gelöst und filtriert. Aus dem Filtrat erhielt man durch Ausfällung mit absolutem Äther weiße Kristallnadeln, die bei 280° noch nicht schmolzen. Die Ausbeute betrug 30%.

$C_8H_{12}N_2 \cdot 2\ HCl$ (208,2)

Ber.:	C 46,23	H 6,73	N 13,45	Cl 33,68
Gef.:	C 46,21	H 6,92	N 13,20	Cl 33,78

Isolierung von Substanz IV

Nach der quantitativen säulenchromatographischen Abtrennung von V verblieben III und IV auf der Kieselgelsäule (siehe Seite 61). Zur Auftrennung von III und IV wurde vorsichtig eine Chloroform/Aceton-Mischung (7:3) (= Fließmittel B) auf die Säule getropft, die das Benzol verdrängte. Das Eluat wurde in 75 Fraktionen zu je 20 ml aufgefangen. Die IV enthaltenden Fraktionen wurden im Vakuum eingedampft. Es blieb ein voluminöses, gelbes Pulver zurück. Die Mischfraktionen mit III und IV wurden nochmals mit Hilfe der präparativen Dünnschichtchromatographie getrennt. Als Fließmittel fand C Verwendung. Die Zone von IV (Rf-Wert 0,7; Steighöhe 15 cm) wurde im UV-Licht markiert. Nach Abtrennung der entsprechenden Kieselgelschichten wurde IV durch Soxhletextraktion mit Chloroform p.A. isoliert. Die Ausbeute betrug 0,1 g, was einer Entstehung von 1% aus Aminorex entsprach. Nach Umkristallisation aus Tetrachlorkohlenstoff und Trocknung im Vakuum-Exsikkator über P_2O_5 und $CaCl_2$ wies die zitronengelbe Substanz ein Schmelzintervall von 95-100° auf.

Isolierung von Substanz VIII

Der bei der ammoniakalischen Nachextraktion verbliebene, gelbliche Rückstand wurde mit Hilfe einer Kieselgelsäule aufgetrennt: Ca. 80 g Kieselgel 0,3-0,5 mm wurden mit 120 ml Äthanol angeschlämmt und in eine 60 cm hohe Säule gebracht, deren Durchmesser 2 cm betrug. 1,2 g Mischung Aminorex/VIII wurde in Äthanol gelöst und auf die Kieselgelsäule gegeben. Mit 4 l Elutionsflüssigkeit (20 Fraktionen zu je 200 ml Äthanol) konnte Aminorex quantitativ von der Säule gelöst werden. Zur Isolierung von VIII wurde als neues Fließmittel Äthanol/Essigsäure 9:1 (= Fließmittel D) verwendet. VIII wurde in 30 Fraktionen zu je 20 ml im Eluat aufgefangen. Die VIII enthaltenden Fraktionen wurden bei 50° auf dem Wasserbad im Vakuum eingedampft, und anschließend die Essigsäure durch Zugabe von Äthanol gemeinsam mit letzterem abdestilliert. Aus der gelben Lösung schieden sich dabei neben Kieselgel weiße Kristalle ab. Das Kieselgel verblieb als Rückstand bei der Extraktion mit Aceton. Das Schmelzintervall des Rohproduktes von VIII betrug 105-110°. Die Ausbeute des Spaltproduktes lag bei 1-2%.

Isolierung von Substanz II

1,0 g Aminorex-Base wurde in 100 ml Chloroform p.A. gelöst, und die Lösung 2 Monate unter Lichteinwirkung in einem verschlossenen Gefäß stehen gelassen. Die dünnschichtchromatographische Überprüfung mit Fließmittel A ergab, daß neben Aminorex noch ein neuer Fleck (= II) nachweisbar war. Zur Isolierung wurde zunächst das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert. Es verblieb ein weißlicher Rück-

stand, der 2 Tage im Vakuum-Exsikkator über $CaCl_2$ getrocknet wurde. Zur Abtrennung von Aminorex aus dem Substanzgemisch wurde 5 mal mit je 50 ml kochendem Wasser extrahiert. Als Rückstand verblieb auf der Glasfritte 50 mg II, was einer Ausbeute von 10% entsprach. Das Rohprodukt wurde aus Benzol/n-Hexan umkristallisiert. Nach eintägiger Trocknung im Vakuum-Exsikkator über P_2O_5 und $CaCl_2$ wies die rein weiße Substanz einen Schmelzpunkt von 165° auf.

$C_{18}H_{20}N_4O_2$	(324,4)	Ber.:	C 66,66	H 6,22	N 17,27
		Gef.:	C 66,65	H 6,17	N 16,18

Bei der massenspektrometrischen Bestimmung resultierte ein Molekülpeak bei m/e = 324.

Baeyer'sche Probe auf Doppelbindungen

Wenige mg von II wurden in einer Mischung von 2 ml Aceton und 2 ml Wasser gelöst und tropfenweise mit einer 0,1%-igen $KMnO_4$-Lösung versetzt. Nach einigen Minuten trat bei leichtem Erwärmen auf dem Wasserbad eine Entfärbung auf, wobei unter Gelbbraunfärbung Braunstein entstand.
Als Vergleich diente eine analog durchgeführte Reaktion mit Aminorex, die negativ ausfiel.

Pemolin-Umsetzung mit Phosphorsäure

Eigenschaften von Pemolin:
Als Ausgangsstoff diente 2-Amino-5-phenyloxazolin-(2)-on-(4) (= Tradon^R)$^{x)}$ als Reinsubstanz. Pemolin weist einen

---

x) Wir danken der Firma Beiersdorf AG, Hamburg für die Überlassung von Substanz.

Schmelzpunkt von 256-257°(Z) auf. Es ist in organischen Lösungsmitteln mit Ausnahme von Dimethylformamid und Dimethylsulfoxid sehr schwer löslich.

$C_9H_8N_2O_2$	(176,2)	Ber.:	C 61,36	H 4,58	N 15,90
		Gef.:	C 61,59	H 4,64	N 15,64

Isolierung von Substanz XII:

Die Lösung von 1,0 g Pemolin in 30 ml konzentrierter Phosphorsäure (91-95%) wurde auf dem Wasserbad unter Rückfluß und Magnetrührung 3 Stunden lang erwärmt. Gegen Ende der Reaktion färbte sich die Lösung gelblich. Nach dem Erkalten wurde mit 30 ml Wasser versetzt, wobei eine weißliche Ausfällung zu beobachten war. Die phosphorsaure Lösung wurde 5 mal mit Chloroform extrahiert. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels im Vakuum verblieb ein Rückstand von 0,92 g (92%). Das weißliche Rohprodukt (= XII) wurde aus Wasser umkristallisiert. Nach dünnschichtchromatographischer Prüfung der Reinheit wurde XII 5 Tage lang im Vakuum-Exsikkator über P_2O_5 und $CaCl_2$ getrocknet. Die weißen Kristalle wiesen einen Schmelzpunkt von 108° auf.

$C_9H_7NO_3$	(177,2)	Ber.:	C 61,00	H 3,98	N 7,91
		Gef.:	C 60,86	H 4,08	N 8,06

Bei den osmometrischen Bestimmungen in Chloroform erhielt man einen Mittelwert von 197, während aus der massenspektrometrischen Bestimmung ein Molekulargewicht von 177 zu entnehmen war.

Abbau von Substanz XII zu Mandelsäure

0,1 g XII wurde in 25,0 g 20%-iger Natronlauge p.A. gelöst und auf dem Wasserbad unter Magnetrührung und Rückfluß erhitzt. Nach wenigen Minuten konnte eine Ammoniakent-

wicklung durch Bläuung von Lackmuspapier nachgewiesen werden. Nach 3 Stunden wurde die klare Lösung mit Salzsäure p.A. acidifiziert. Die salzsaure Lösung wurde 5 mal mit 50 ml Äther extrahiert. Nach Trocknung über Natriumsulfat wurde das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert. Man erhielt 68 mg eines gelblichen Produktes (= XIII), was einer Ausbeute von 80% entsprach. Zur Reinigung wurde XIII aus wenig Chloroform umkristallisiert. Es resultierten weiße Kristallplättchen, die bei 118° schmolzen.

$C_8H_8O_3$ (152,1) Ber.: C 63,15 H 5,30
Gef.: C 63,42 H 5,19

Rf-Werte-Tabelle[x)]

	A	B	Aceton	$CHCl_3$	C_6H_6	n-Hexan
Aminorex (I)	0,25	o,o5	o,1o	o	o	o
II	o,57	o,o8	o,2o	o	o	o
III	o,59	o,13	o,45	o	o	o
IV	o,69	o,34	o,8o	o,15	o	o
V	o,78	o,86	o,9o	o,9o	o,9o	o,5o
VI	o,55	o,o5	o,5o	o	o	o
VII	o,63	o,o5	o,3o	o	o	o
VIII	o,o5	o	o	o	o	o
IX	o,9o	o,95	o,9o	o,9o	o,44	o
X	o,74	o,72	o,9o	o,41	o,15	o
Pemolin (XI)		o,15	o,78	o	o	o
XII		o,68	o,85	o,26	o	o
Phenylätha-nolamin	o,17	o,17	o,45	o	o	o
Phenylacet-aldehyd	o,73	o,73	o,8o	o,5o	o,48	o,o5
Phenylglykol	o,75	o,33	o,82	o,o5	o,o5	o
DNPH	o,74	o,9o	o,9o	o,37	o,12	o

x) Die Rf-Werte sind schlecht reproduzierbar

JR-Spektren-Übersicht

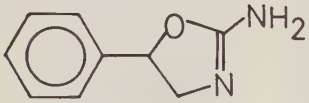
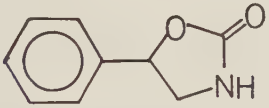
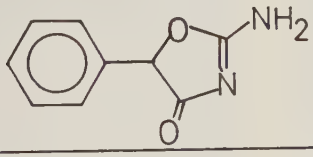
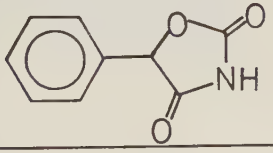
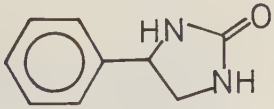
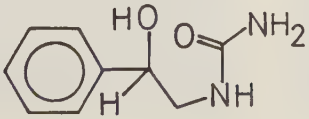
Substanz (in KBr)	Wellenzahlen-Bereich [cm^{-1}]		
	1600-1700	1700-1800	1800-1900
I 	1620 1698		
VII 		1724	
XI 	1660	1720	
XII 		1730	1825
III 		1710 1725	
VI 	1603 1631		

Tabelle der Massenspektren

m/e	Prozentuale Höhe				
	I	XI	XII	III	IV
28	29	68	48	100	100
30				71	17
32	7	15	10	23	22
36			13		
39	8		9		
42		19			
43			9		6
44	8		14		6
45			7		
50	6		14		
51	12	17	26	19	
55	9				5
56	100				
57	13				4
63	6	12	12		
65	6				
70		31			
71		12			
77	13	36	43	33	2
78	6	9	12	21	
79	7	29		15	
85				15	
89	7	43	32		
90	6	70	100		
91	23	8	9	24	8
92	6				
104	7	8		65	
105		33	75	25	
106		7	41	13	

m/e	Prozentuale Höhe				
	I	XI	XII	III	IV
107	16	100	18		
108		10			
110					3
117			4		
118	27		4	23	
119	21				
120					3
132				8	
147		6			
153					3
161				25	
162	23			85	
163	5				
176		86			
177		11	85		
178			9		
192					6
215					9
293					25
294					37
306					9
349					2
366					1

I = Aminorex
XI = Pemolin
XII = 5-Phenyloxazolidion-(2,4)
III = 4-Phenylimidazolidon-(2)

IR-Spektren-Anhang

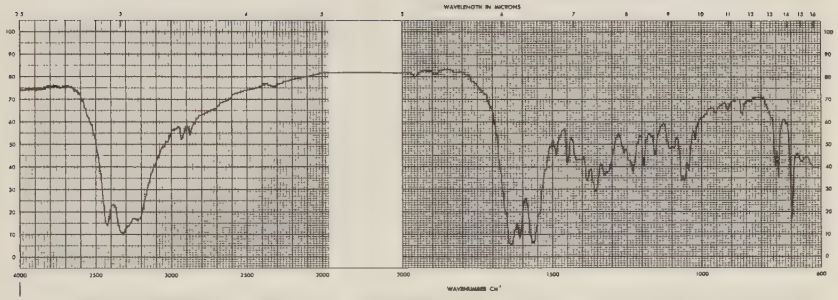


Abb.29: IR-Spektrum (KBr) von VI

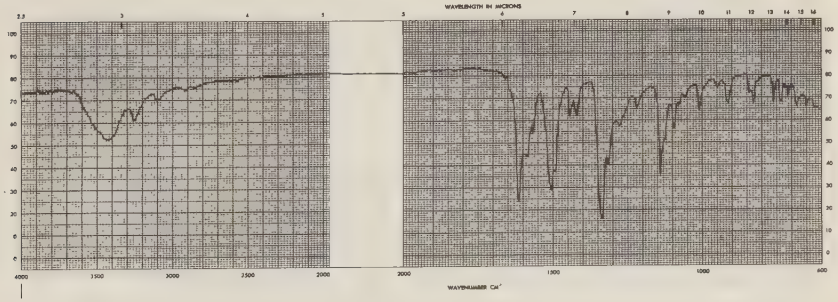


Abb.30: IR-Spektrum (KBr) von IX

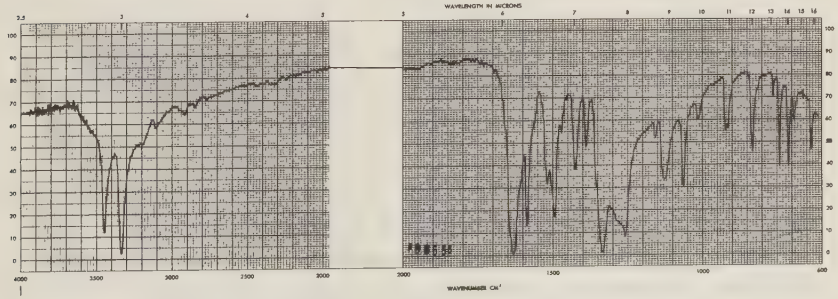


Abb.31: IR-Spektrum (KBr) von X

L e b e n s l a u f

Am 11.Mai 1941 wurde ich, Ingo Stierle, als Sohn des Oberamtmannes Otto Stierle und seiner Ehefrau Elfriede, geb. Wolf, in Neu-Isenburg geboren.

1947 trat ich in die Volksschule Bad Kissingen ein und wechselte 1951 auf die Oberrealschule am selben Ort über. Ab 1954 besuchte ich das Goethe-Gymnasium in Frankfurt, an dem ich im März 1961 die Reifeprüfung ablegte.

Nach zweijähriger Praktikantenzeit in der Dom-Apotheke Frankfurt bestand ich 1963 die Pharmazeutische Vorprüfung in Wiesbaden.
Im Sommersemester 1964 begann ich mit dem Pharmaziestudium an der Universität Tübingen, das ich im April 1967 mit der Pharmazeutischen Prüfung vor dem Prüfungsausschuß in Tübingen abschloß.

Nach einer halbjährigen Kandidatenzeit in der Merkur-Apotheke Ebingen begann ich im Wintersemester 1967/68 unter Anleitung von Herrn Prof.Dr.H.Auterhoff am Pharmazeutisch-chemischen Institut der Universität Tübingen mit der Dissertation "Chemische Abbauprodukte von Appetitzüglern ringgeschlossener Struktur", die ich im Sommersemester 1969 abschloß.

Ab September 1968 arbeite ich am gleichen Institut als wissenschaftliche Hilfskraft und seit 15.April 1969 als Verwalter einer wissenschaftlichen Assistentenstelle.

Meine akademischen Lehrer außer Herrn Prof.Dr.H.Auterhoff waren die Herren Professoren und Dozenten: E.Graf, K.Hummel, H.Möhrle, F.Moll (Pharmazie), E.Bayer, M.Hanack, E.Müller, W.Rüdorff (Chemie), E.Bünning, A.Grahle, K.Mägdefrau, B.Schwemmle (Botanik), F.Lembeck (Pharmakologie), R.E.Bader (Hygiene) und E.Krüger (Physik).